Aus
dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle)
Abteilung für submikroskopische Pathologie
und Neuropathologie
(Leiter: Professor Dr. med. W. Schlote)

KONGENITALE, BENIGNE, NICHT-PROGREDIENTE MYOPATHIEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annemarie Ensslin, geb. Weiß
aus Berlin

1979

Aus
dem Pathologischen Institut der Universität Tübingen
(Direktor: Professor Dr. med. A. Bohle)
Abteilung für submikroskopische Pathologie
und Neuropathologie
(Leiter: Professor Dr. med. W. Schlote)

KONGENITALE, BENIGNE, NICHT-PROGREDIENTE MYOPATHIEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Annemarie Ensslin, geb. Weiß
aus Berlin

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. H.-J. Mallach
Berichterstatter: Professor Dr. med. W. Schlote

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	METHODIK	3
III.	DARSTELLUNG DER EIGENEN FÄLLE	4
1.	Anamnese	
2.	Aufnahmebefund	
3.	Weiterer Verlauf	
4.	Befund der Muskelbiopsie	
4.1.	Lichtmikroskopie	
4.2.	Elektronenmikroskopie	
5.	Zusammenfassende Kurzdarstellung	
IV.	DISKUSSION	40
1.	Klinische Differentialdiagnose der eigenen Fälle gegenüber progressiver Muskeldystrophie und infantiler bzw. juveniler spinaler Muskelatrophie	41
1.1.	Das klinische Erscheinungsbild	41
1.2.	Lokalisation der Muskelveränderungen	41
1.3.	Das Fortschreiten der Krankheit	43
1.4.	Klinisch-neurologische Befunde	44
1.5.	Zusätzliche Symptomatik	46
1.6.	Enzymdiagnostik	47
1.7.	Elektromyogramm	47
1.8.	Genetische Aspekte	48
2.	Morphologische Differentialdiagnose der Muskelkrankheiten im Kindesalter	50
2.1.	Differentialdiagnose gegenüber progressiver Muskeldystrophie	50
2.1.1.	Lichtmikroskopie	50
2.1.2.	Elektronenmikroskopie	52
2.2.	Differentialdiagnose gegenüber infantiler und juveniler spinaler Muskelatrophie	54
2.2.1.	Lichtmikrokospie	54
2.2.2.	Elektronenmikroskopie	55
3.	Differentialdiagnostische Bewertung der Muskelveränderungen in den eigenen Fällen	58
3.1.	Abgrenzung gegenüber progressiver Muskeldystrophie und spinaler Muskelatrophie	58
3.2.	Morphologischer Vergleich der Fälle untereinander	63
V.	ZUSAMMENFASSUNG	65
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	67

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0036

I. EINLEITUNG

Der Ausdruck "kongenitale, nicht-progrediente Myopathie" taucht erstmals bei SHY und MAGEE, 1956, auf. Heute versteht man darunter einen Überbegriff für gewisse angeborene, teils familiär gehäuft vorkommende Hypotonien der Muskulatur mit bevorzugt proximaler Muskelschwäche. Die Krankheiten sind nicht progredient, können mehr oder weniger stark ausgeprägt sein (von schweren Krankheitsbildern bis hin zu subklinischen Fällen) und werden manchmal erst Jahre nach der Geburt klinisch manifest.

Ihre Unterteilung basiert auf der mikroskopischen Beurteilung von Muskelbiopsiematerial, wobei lichtmikroskopisch oft keine oder nur geringfügige Veränderungen gefunden werden. Meist erst unter dem Elektronenmikroskop fallen bestimmte charakteristische, herdförmige Veränderungen oder Materialeinlagerungen auf, die innerhalb einer relativ großen Anzahl von Muskelfasern wiederkehren, und deren Ätiologie noch unbekannt ist.

Die Terminologie der inzwischen bekannt gewordenen und hier zugeordneten Myopathien richtet sich nach den jeweils licht- und elektronenmikroskopisch beobachteten Substraten: z.B. "central core disease" (SHY und MAGEE, 1956), "nemaline myopathy" (SHY et al., 1963), "myotubular (centronuclear) myopathy" (SPIRO et al., 1966), "congenital fiber type dysproportion" (BROOKE, 1973; DUBOWITZ und BROOKE, 1973), "multicore disease" (A.G.ENGEL et al., 1971), "sarkotubular myopathy" (JERUSALEM et al., 1973), "reducing body myopathy" BROOKE et al., 1972; TOME et al., 1975), verschiedene Fälle von selektiven Fasertyp I- oder II-Atrophien (KINOSHITA et al., 1975; MENDELL et al., 1971; RADU et al., 1974; INOKUCHI et al., 1975) und die kongenitale Muskeldystrophie (AFIFI et al., 1969;VASSELLA et al., 1969). Dabei werden die "fibre type disproportion" bzw. die selektive Atrophie eines bestimmten Fasertyps und die kongenitale Muskeldystrophie den anderen genannten Muskelerkrankungen als "strukturlose kongenitale Myopathien" gegenübergestellt (LENARD und GOEBEL, 1976).

Mit großer Wahrscheinlichkeit wird sich immer häufiger herausstellen, daß viele der bisher z.B. als "Myatonia congenita (OPPENHEIM)","benigne kongenitale Myopathie" oder "generalisierte Hypoplasie der Muskeln (KRABBE)" bezeichneten Fälle, - alle schon lange als Sammelbegriff vermutet -, in das Gebiet der kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien gehören.

Die gegenwärtigen Forschungen konzentrieren sich auf die Ätiologie der verschiedenen submikroskopischen Veränderungen, auf deren Spezifität für je eigenständige Krankheitsbilder und auf die klinische und morphologische Differentialdiagnose gegenüber anderen Myopathien.

In der vorliegenden Arbeit wird an einem Material von 5 Fällen mit kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien nach eingehender Analyse der klinischen und morphologischen Befunde und Krankheitsverläufe zu diesen Fragen Stellung genommen. Die Schwerpunkte liegen bei der klinischen und morphologischen Differentialdiagnose gegenüber infantilen bzw. juvenilen spinalen Muskelatrophien und der progressiven Muskeldystrophie sowie bei dem Versuch, klinische und/oder morphologische Gemeinsamkeiten der Fälle untereinander aufzufinden.

II. METHODIK

Als Material stand Muskelgewebe zur Verfügung, das 5 Patienten jeweils in Vollnarkose entnommen worden war. - Die Biopsien wurden sämtlich in phosphatgepuffertem 4-prozentigem Paraformaldehyd vorfixiert und für die elektronenmikroskopische Untersuchung mit cacodylatgepuffertem 1-prozentigem Osmiumtetroxid nachbehandelt. Nach Entwässerung über eine aufsteigende Alkoholreihe wurde ein Teil des Gewebes in Paraffin eingebettet und in 15 µ dicken Schnitten nach HE- und van Gieson-Färbung lichtmikroskopisch beurteilt. Das mit Osmiumtetroxid nachbehandelte Gewebe wurde zu Semi- und Ultradünnschnitten verarbeitet: Einbringen in Propylenoxid für 2-mal 10 Minuten, danach 30 Minuten lang in Propylen-Araldit 1:1, 30 Minuten in Propylen-Araldit 1:3 bei 50° C und schließlich für 2 Stunden in reines Araldit. Danach Flacheinbettung in ein Einbettungsmodul (Fa. Medipharm Reinschmidt, Heidelberg) und 48-stündiges Polymerisieren bei 60° C im Brutschrank. Geschnitten wurden die Blöcke mit dem Ultrotome III LKB und zwar zunächst in 0,5 µ dicke Semidünnschnitte, die nach Färbung mit Toluidinblau lichtmikroskopisch untersucht wurden, anschließend in 300 bis 800 Å dicke Ultradünnschnitte. Eine Nachkontrastierung der letzteren erfolgte mit Uranylazetat (gesättigte alkoholische Lösung) und Bleizitrat. Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden am EM 9 der Firma Carl Zeiss, Oberkochen, gemacht.

Histochemische Untersuchungen konnten nicht durchgeführt werden.

III. DARSTELLUNG DER EIGENEN FÄLLE

Fall 1. P.D., geboren im März 1951 (Bi 190/75).

1. Anamnese:

Familienanamnese: Im Hinblick auf Muskelerkrankungen keine Besonderheiten.

Eigenanamnese: P.D. berichtet, schon seit frühester Kindheit bestehe bei ihm eine allgemeine Muskelschwäche. Er habe schlecht laufen und spät sprechen gelernt. Der Zustand habe sich in den letzten 5 Jahren langsam verschlechtert: Die Kraft aller Muskeln ließ nach. Schmerzen habe er nicht. Vor einem halben Jahr mußte er sich einer Schilddrüsenoperation unterziehen.

Er wird vom Hausarzt in die neurologische Klinik überwiesen, da er wegen "Muskelschwund" und zunehmender Kraftlosigkeit in Armen und Beinen Schwierigkeiten hat, seinen Beruf als Arbeiter in einer Lackiererei auszuüben.

2. Aufnahmebefund:

Klinisch-neurologisch fällt auf, daß die Muskelmasse beider Oberarme deutlich verringert ist, bei gleichzeitiger Pseudohypertrophie der Unterschenkel. Die Muskeln sind hypoton, die grobe Kraft ist vermindert, besonders in den Mm. Deltoideus, Biceps-, Triceps brachii und Iliopsoas. Die Eigenreflexe sind alle seitengleich und normal auslösbar, Sensibilitätsstörungen liegen nicht vor, ebenso keine Störungen in der Koordination. Der Hackengang kann nicht durchgeführt werden. Hirnnerven: Bei Konvergenz tritt ein feinschlägiger Nystagmus auf, sonst keine Besonderheiten. Augenhintergrund ohne pathologischen Befund. Besonders hoher gotischer Gaumen.

Internistischer Befund: Es wurde eine Gonorrhoe festgestellt und behandelt. Sonst keine Auffälligkeiten.

EMG: (Musculus deltoideus, Musculus triceps brachii und Musculus tibialis anterior, jeweils rechts).Trotz deutlich verminderter Kraftentfaltung ist das Interferenz-

muster dicht. Vermehrte Polyphasie; mittlere Potentialdauer noch im Normbereich. Im Ganzen ergibt sich ein Myopathiebild ohne Anhalt für einen floriden Parenchymuntergang.

EEG: Normal.

Labor: T 3- und T 4- Test: Leicht erniedrigte Werte. Bei der Serumelektrophorese ist die Gamma-Globulin-Fraktion leicht erhöht (21,6 rel. %). Sonst keine Besonderheiten. Auch die Enzymwerte liegen alle im Normalbereich.

Diagnose: Benigne Form einer Muskeldystrophie.

3. Weiterer Verlauf:

Da der Verdacht auf eine progressive Muskeldystrophie naheliegt, wird eine Muskelbiopsie vorgenommen. Die zunächst lichtmikroskopische Beurteilung zeigt lediglich geringfügige Normalabweichungen, wie sie im Rahmen von muskeldystrophischen Prozessen nur bei sehr benignen Formen vorkommen. Myositis und neurogener Prozeß können ausgeschlossen werden. Der elektronenmikroskopische Befund weist auf die nicht-progrediente kongenitale Myopathie "multicore disease"hin. Es wird P.D. empfohlen, sich auf eine körperlich leichtere Arbeit umschulen zu lassen.

4. Befund der Muskelbiopsie:

4.1. Lichtmikroskopie:

Paraffinschnitte: Auf den Querschnitten durch das Muskelgewebe findet sich eine die Normvarianten überschreitende Variation der Faserquerschnittsgrößen. Eindeutig atrophische Fasern liegen zwar nicht vor, doch trifft man wiederholt auf verschmälerte wie auf ungewöhnlich große, zum Teil auch auf sich aufzweigende Fasern. Zahlreiche Fasern weisen zentral gelegene Muskelkerne auf. Diese zentralen Kerne sind auch auf den Längsschnitten durch die Muskulatur nachweisbar. Sarkoplasmazerfallsvorgänge sind dagegen nicht anzutreffen, entzündliche Veränderungen ebensowenig wie ein lipomatöser oder sklerotischer Muskelumbau.

Semidünnschnitte nach Araldite-Einbettung: Leichte bis mittlere Variation der Faserquerschnittsgröße. Keine deutlich atrophischen Fasern, keine Faserdegeneration oder -nekrose. Die Muskelzellkerne sind nicht vermehrt. Interstitielles Bindegewebe zart. In vielen Muskelfasern fallen multiple helle, scharf begrenzte Flecke auf. Lichtmikroskopisch ist nicht zu entscheiden, ob an diesen Stellen Destruktionen vorliegen, oder ob es sich um Einschlüsse handelt. Vereinzelt zentral eingewanderte Muskelzellkerne.

4.2. Elektronenmikroskopie:
Die hellen Regionen stellen sich elektronenmikroskopisch als multiple Destruktionsherde mit Auflösung der Z-Streifen und des Myofibrillenmusters dar. Reste der präexistenten Z-Streifen sind häufig an den Rändern der Herde zu erkennen, wobei eine verdrängende Wirkung der Herdbereiche deutlich ist. Der Übergang zu den umgebenden intakten Myofibrillen ist auch elektronenmikroskopisch relativ scharf. Keine pathologischen Organellen. Keine eindeutig atrophischen Fasern.

5. Zusammenfassende Kurzdarstellung:
24-jähriger Patient, bei dem schon seit frühester Kindheit eine allgemeine Muskelschwäche besteht. In den letzten 5 Jahren scheint die Kraftlosigkeit fortzuschreiten und zwar besonders in Armen und Beinen. Der klinische Befund zeigt eine im Gesamten hypotone Muskulatur und im Bereich beider Oberarme deitliche Verringerung der Muskelmasse. Die eigenreflexe sind normal auslösbar, Sensibilitätsstörungen liegen nicht vor, alle Laborwerte sind normal, das EMG wird als "myopathisch" bezeichnet. Da eventuell die benigne Form einer Muskeldystrophie vorliegen könnte, wird eine Muskelbiopsie durchgeführt, die - lichtmikroskopisch betrachtet - zunächst kein eindeutiges Ergebnis bringt: In den Paraffinschnitten fallen lediglich über die Norm hinausgehende Variationen der Muskelfaser-Querschnittsgrößen sowie relativ zahlreiche zentral liegende Zellkerne auf; die Semidünn-

schnitte zeigen zusätzlich multiple helle, scharf begrenzte Flecke in vielen Muskelfasern. Erst die elektronenmikroskopische Untersuchung führt zur Diagnose einer durch multiple Destruktionsherde innerhalb der Muskelfasern gekennzeichneten nicht-progredienten Myopathie ("multicore disease").

Abb. 1: Fall 1 "multicore disease". Unregelmäßige Faserquerschnittsgröße und Form der Muskelfasern, interstitielles Bindegewebe zart, keine Kernvermehrung.
Semidünnschnitt (S.D.) Toluidinblau; Vergr.180:1

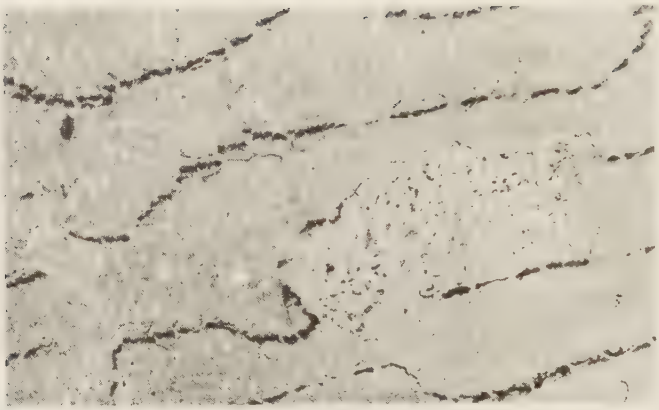

Abb. 2: Fall 1 "multicore disease". Herdförmige scharf begrenzte Desorganisation des Myofibrillenmusters. (Läsion vom core-Typ).
EM-Aufnahme. Neg.Nr. 6750. Vergr. 7000:1

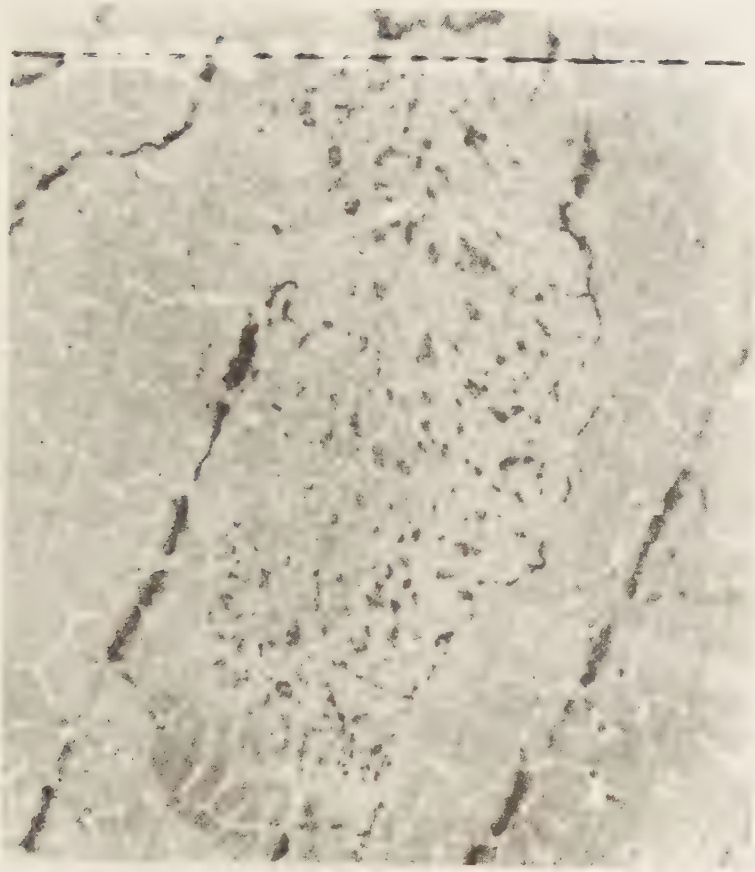

Abb. 3: Fall 1 "multicore disease". Vergrößerung aus Abb.2. Die herdförmige Läsion zeigt teilweise noch dicht gelagerte Myofilamente, teilweise Auflockerung bis Auflösung der Filamente und Anhäufung dichten granulären Materials (Z-Streifen-Material).
EM-Aufnahme. Neg.Nr.6753 Vergr. 17500:1

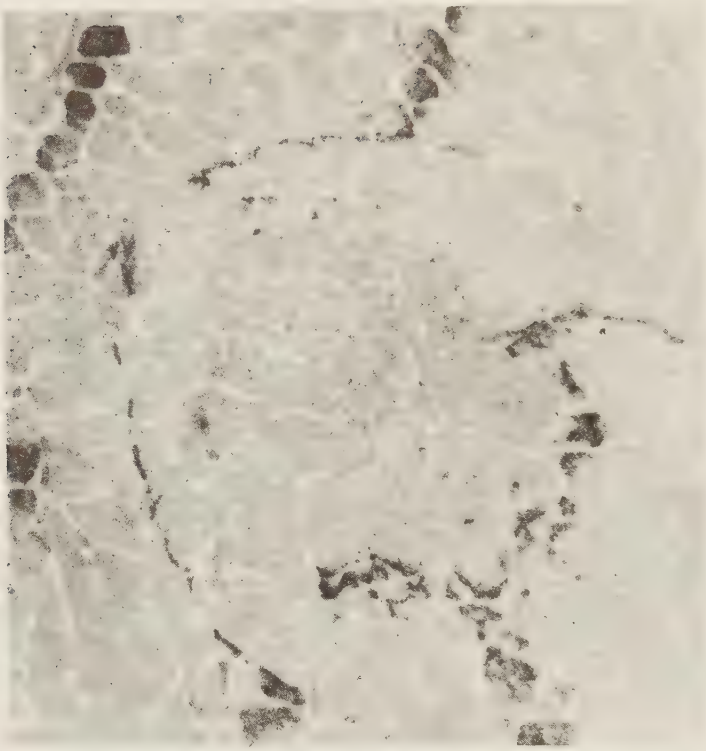

Abb. 4: Fall 1 "multicore disease". Läsion an anderer Stelle, Anfangsstadium: Beginnende Desorganisation und Z-Streifen-Zerfall. Verdrängende Wirkung auf die Umgebung.
EM-Aufnahme. Neg.Nr.6758. Vergr. 17500:1

Fall 2. A.B., geboren im Juni 1972 (Bi 105/74).

1. Anamnese:

Familienanamnese: Der Junge hat eine um 7 Jahre ältere Schwester, die dasselbe Krankheitsbild mit identischer Facies aufweist. Die Eltern sind nicht blutsverwandt und klinisch gesund. Bei einer Untersuchung am Institut für Anthropologie und Humangenetik, Tübingen, stellte sich jedoch heraus, daß beide Elternteile die Erbanlage für die unten beschriebene Krankheit besitzen. Es kann also ein autosomal-rezessiver Erbgang angenommen werden. Weitere Erkrankungen in der Verwandtschaft sind nicht bekannt.

Eigenanamnese: Nach einer komplikationslosen Schwangerschaft und Geburt (Steißlage) kam A.B. als zweites Kind klinisch gesunder Eltern zur Welt. Er mußte sofort zur stationären Behandlung in eine Kinderklinik gebracht werden.

2. Aufnahmebefund:

Multiple Gelenkmißbildungen mit geringgradig ausgeprägten Pterygien (beidseits an Hals, Ellenbeugen, Axeln und Kniekehlen), Klumpfüße und Beugeabspreizkontrakturen beider Hüftgelenke. Außerdem liegt ein Hodenhochstand vor.

Diagnose: Arthrogryposis multiplex congenita.

3. Weiterer Verlauf:

Nach Anlegen von redressierenden Gipsen (Klumpfüße!) und Anleitung zu gymnastischen Übungen wurde der Junge zunächst nach Hause entlassen. Da er im ersten Lebensjahr jedoch an ständig rezidivierenden Luftwegsinfekten und äußerst hartnäckiger Obstipation litt, kam er im Alter von 1 Jahr anläßlich einer schweren eitrigen Bronchitis in die Kinderklinik, Tübingen. Hier fiel zum ersten Mal deutlich auf, daß die gesamte Muskulatur hypotrophisch und hypoton war, und mangelnde Bauchpresse sowie unzureichende Atemexkursionen zu den obigen Beschwerden führten.

Weitere klinische Befunde lauteten wie folgt: Gesichtsasymmetrie und Gesichtsskoliose. Kiefergelenksankylose. Auffällige Kopfform mit, wahrscheinlich durch das ständige Liegen bedingtem, abgeplattetem Hinterkopf. Schmale, hohe Stirn mit prominenter Glabella. Hoher Gaumen. Wirbelsäule: linkskonvexe Fehlhaltung, die schon teilweise fixiert ist. Eine Kyphosierung liegt nicht vor. Die Ellbogen- und alle Fingergelenke zeigen Beugekontrakturen, ebenso die Kniegelenke. Beugeabspreizkontrakturen beider Hüftgelenke. Die Beine sind in Gips.

Klinisch-neurologischer Befund: Die Schultergelenke sind einigermaßen frei beweglich, Extremitätenbewegungen eingeschränkt. Spontanbewegungen werden nur mit den Fingern ausgeführt und fehlen an Kopf und Armen. Sensibilitätsstörungen liegen nicht vor. Die psychische Entwicklung ist altersentsprechend.

Internistischer Befund: Obstipation und Bronchitis mit massiv eitriger Rhinitis.

EMG: Das Ergebnis kann nicht sicher einer bestimmten Erkrankung zugeordnet werden: Gelegentlich Fibrillieren, pseudomyotone Entladungen, Endplattenpotentiale vermehrt und polyphasisch. Die Parameter verhalten sich nicht wie bei Myopathien, sondern ähneln einem Bild, wie es nur bei Myositiden vorkommt. In der Beurteilung wird eine Denervierung vermutet.

EEG: Über das physiologische Maß hinausgehende Dysrhythmie im Wach-, Dösigkeits- und Schlafzustand. Klinisch werden keine Kämpfe beobachtet.

Labor: Im Urin leicht erhöhte Aminosäurenausscheidung ohne bestimmtes Muster. Sonst keine pathologischen Befunde; auch die Enzymwerte sind normal.

Befunde im Oktober 1973, Orthopädie:

Klinisch-neurologisch: Der jetzt 15 Monate alte Junge wird wegen der Gelenkkontrakturen stationär aufgenommen. Es sollen Beinschienen angepaßt und gymnastische Übungen verordnet werden. Die Hände des Kindes sind jetzt nur noch wenig beeinträchtigt, und es greift und spielt geschickt, allerdings werden alle aktiven Bewegungen kraftlos ausgeführt. Besonders auffällig ist die vollständig fehlende Kopfführung, sogar "Kopfwälzen" ist unmöglich. Der Hinterkopf ist durch das ständige Liegen stark abgeplattet. Es wird deutlich, daß im Krankheitsbild die generalisiert hypotrophische und hypotone Muskulatur gegenüber den Gelenkbeteiligungen überwiegt. Keine Sensibilitätsstörungen. Psyche und Intelligenz normal. Augenhintergrund o.B.

Internistischer Befund: Fieber und Verdacht auf Sinusitis. Das Herz ist hochgedrängt und fraglich vergrößert. Da jedoch weder Insuffienzzeichen noch Geräusche oder ein abnormes EKG zu verzeichnen sind, wird der Befund auf eine Stauchung wegen mangelhafter Inspirationsbewegungen zurückgeführt.

EMG: Wird wieder eher als Denervierungs-EMG gedeutet und deshalb jetzt die Diagnose "spinalatrophische Form der Arthrogrypose" gestellt.

EEG: Hochamplitudige bilateral synchrone Wellen. Beurteilung als "pathologische Dysrhythmie". Klinische Krampfäquivalente werden nicht beobachtet.

Labor: Ohne Auffälligkeiten.

Befund im Mai 1974, Kinderklinik:

A.B. ist jetzt 1 Jahr und 10 Monate alt, sitzt im Rollstuhl und kann den Kopf für mehrere Minuten frei halten. Sein Allgemeinzustand ist leicht reduziert, aber er ist hellwach, interessiert, kontaktfreudig und im Spielen sehr geschickt. Seit dem letzten Klinikaufenthalt war er nicht mehr krank, hat laufend gymnastische Übungen gemacht und wird nun wieder stationär aufgenommen, weil die bisherige Diagnose

angezweifelt wird. Es sollen weitere Untersuchungen und therapeutische Überlegungen stattfinden.

Klinisch-neurologischer Befund: Im Vordergrund steht nach wie vor die allgemeine Muskelschwäche, und die Neurologen neigen zu der Auffassung, daß sie einer primär hypoplastischen Muskelanlage eher zuzuschreiben sei, als einer neurogenen Läsion. Gelenkkontrakturen bestehen nicht: Die passive und aktive Beugung ist in allen Gelenken frei und ohne Widerstand möglich. Eingeschränkt sind die Bewegungen lediglich durch die Pterygien einerseits und die Muskelhypotrophie und -hypotonie andererseits. Besonders ausgeprägt gilt das für die Adduktoren der Hüften, wodurch das Kind in "Froschhaltung" liegt: Dem Versuch, die Beine zu schließen, wird gleich der muskuläre Widerstand entgegengesetzt. Die neue Diagnose Pterygoarthromyodysplasia congenita (PAMC), sogenanntes "ROSSI Syndrom", gründet sich auf folgende Überlegungen:

1) Bei A.B. sind die Gelenke frei beweglich; - läge eine Arthrogryposis vor, müßten sie in allen Richtungen federnd fixiert sein.
2) Die generalisierte Muskelschwäche spricht gegen eine Arthrogryposis, wurde jedoch für PAMC beschrieben.
3) Tendenz zur Besserung des Krankheitsbildes.
4) Ätiologie: Für das ROSSI-Syndrom wird ein autosomal-rezessiver Erbgang mit Sicherheit angenommen, während eine echte Arthrogryposis multiplex so gut wie nie familiär auftritt.

Internistischer Befund: Hypoplastisches Genitale mit kleinem Penis, nur angedeutetem Skrotum und nicht deszendierten Hoden. Da im Serum Testosteron nur nach HCG-Stimulation und dann pathologisch erniedrigt gefunden wird, nimmt man an, daß kein funktionstüchtiges Hodengewebe vorhanden ist.

EMG und Nervenleitgeschwindigkeit: Die Innervation ist relativ dicht und normal hoch gespannt. Insgesamt kein sicher pathologischer Befund. Nur im Bereich des Nervus

tibialis anterior bestehen Hinweise auf eine neurogene Läsion. Es wird jedoch als sicher angenommen, daß es sich hier um eine, das Krankheitsbild komplizierende, zusätzliche lokale Nervenschädigung handelt.

EEG: Seitenunterschiedliche Rhythmisierung und Dysrhythmien. Insgesamt wurde der Verdacht auf Krampfbereitschaft geäußert. Der Befund sei kontrollbedürftig.

Labor: O. B.

Röntgen: Linke Hand: Sehr zartes Skelett mit erheblicher Osteoporose und einem Ossifikationsstand, welcher dem eines knapp 1-jährigen Kindes entspricht. Schädel: Auffällige Konfiguration (Turmschädel), Schädelbasis besonders steil. - Sonst keine abnormen Befunde.

Verlauf Mai 1974 bis März 1976:

Weil die Prognose beim ROSSI-Syndrom günstiger zu sein scheint als bei der im allgemeinen therapieresistenten Arthrogryposis, wurde A.B. in die orthopädische Klinik verlegt, zur Behandlung der erheblichen Bewegungseinschränkungen beider Hüft- und Kniegelenke. Man führte dort eine Spinamuskelablösung auf der linken Seite und eine Tenotomie des linken Muskulus iliopsoas durch, mußte auf einen gleichen Eingriff auf der rechten Seite aber zunächst verzichten, da während der Narkose kardiale Störungen auftraten. Anläßlich der Operation wurde ein Stück der Hüftmuskulatur, des Nervus suralis und Gewebe der Gelenkkapsel entnommen, um dieses Material licht- und elektronenmikroskopisch untersuchen zu können. Im weiteren Verlauf gelang es, durch Gipsbehandlung beide Hüft- und beide Kniegelenke zu strekken und den Jungen im Stehgips nach Hause zu entlassen. Eine Operation auf der rechten Seite wurde ein halbes Jahr später mit gutem Erfolg durchgeführt. Die Auswertung der Muskelbiopsie führte zur Diagnose möglicherweise "multicore disease".

Im Alter von 3 Jahren braucht A.B. immer noch eine Kopfstütze und kann noch nicht frei sitzen. Mit Hilfe eines Becken-Beingipses, der Gewicht wegnimmt, ist es ihm nun

jedoch möglich, mehrmals am Tage ein paar Minuten lang zu stehen. Da die Beine nicht richtig belastet werden, entwickelt sich allerdings langsam eine Spitzfußstellung, Varusstellung der Fersenbeine und Supination der Vorderfüße. Obwohl alle Gelenke locker sind, nimmt auch die Beugestellung der Knie wieder zu, sodaß nochmals eine Gipsbehandlung notwendig wird. Es gelingt, die Gelenke wieder vollständig zu strecken.
Mit 3 1/2 Jahren kann der Junge für kurze Zeit ohne Gipsstütze stehen und mit einem Gehapparat etwas gehen. Der letzte Bericht vom März 1976 sagt aus, daß die Gehversuche des jetzt knapp 4-Jährigen weiterhin recht gute Fortschritte machen.

Internistische Befunde: Weiterhin häufig Obstipationen, die wiederholt manuelle Darmentleerungen notwendig machen, und unterentwickeltes Genitale mit Hodenhochstand.

EMG: Seit Mai 1974 nicht pathologisch.

EEG: Seit April 1975 öfter kontrolliert und normal. Kein Herdhinweis, keine Seitenzeichen, keine Krampfaktivität.

Labor: T 3 -, T 4 - und TSH - Test unauffällig. Enzyme nach wie vor im Normalbereich.

4. Befund der Muskelbiopsie:

4.1. Lichtmikroskopie:

Paraffinschnitte: Die Schnitte zeigen deutliche pathologische Veränderungen. Am auffälligsten ist der sehr hohe Anteil an Fasern, die einen zentralen Kern aufweisen. Auf den Längsschnitten sieht man hin und wieder auch kurze Kernreihen, die ebenfalls vorwiegend zentral liegen. Auf den Querschnitten erkennt man, daß die zentralen Kerne hin und wieder von einem kleinen, ungefärbten, wahrscheinlich fibrillenarmen Hof umgeben sind. Ausgesprochene Sarkoplasmazerfallsvorgänge sind ebensowenig zu beobachten wie ein sklerotischer oder lipomatöser Umbau der Muskulatur. Die Größe der Querschnitte variiert erheblich. Entzündliche Vorgänge fehlen.

Ein Vergleich mit dem 1969 beurteilten Präparat von der Schwester zeigt, daß die hohe Variabilität der Querschnittsgrößen dem bei der Schwester entspricht. Bei dem Geschwisterkind war auch eine relativ häufige zentrale Lagerung der Kerne beobachtet worden. Die Befunde ähneln sich weitgehend.

Semidünnschnitte nach Araldite-Einbettung: Lichtmikroskopisch leichte Schwankung des Faserkalibers, ganz vereinzelte atrophische Fasern, auch einzelne hypertrophische Fasern. Regelmäßiges Myofibrillenmuster, Querstreifung überall erhalten. Auffällig sind zahlreiche zentral liegende Muskelzellkerne, meist mit großem Nukleolus, die neben den Sarkolemmkernen vorkommen. Viele Fasern zeigen unregelmäßig verteilte helle Zonen (herdförmige Gefügeauflockerung). Muskelgefäße unauffällig. Periphere Nerven sind in den Präparaten nicht getroffen. Interstitielles Bindegewebe zart.

4.2. Elektronenmikroskopie:

Den aufgelockerten Zonen entsprechen elektronenmikroskopisch lokale Entbündelungen der Myofilamente mit Zerfall der Z-Streifen (Z-Streifen-streaming) bis zu herdförmiger Desintegration des Myofibrillenverbandes mit Resten von Z-Streifenmaterial (targetoid-Phänomene). Keine pathologischen Anhäufungen von Organellen, keine atypischen Mitochondrien. Keine Anzeichen für einen dystrophischen Prozeß.

Die gleichzeitig mit der Muskelprobe entnommenen Gewebsstücke vom Nervus suralis sowie der Gelenkkapsel zeigten keinerlei pathologische Veränderungen. Sowohl in der lichtmikroskopischen wie auch der elektronenmikroskopischen Beurteilung wurden sie als "normal" bezeichnet.

5. Zusammenfassende Kurzdarstellung:

Zur Zeit der Muskelbiopsie knapp 2-jähriger Junge. Das Kind war mit Beugekontrakturen an Finger-, Ellbogen-, Knie- und hüftgelenken, Flügelfellen an Nacken und den erwähnten Gelenken, Skelettanomalien (Klumpfüße, Gesichtsskoliose,

gotischer Gaumen, Turmschädel) sowie Kryptorchismus zur Welt gekommen und sofort stationär behandelt worden. Diagnose zunächst Arthrogryposis multiplex congenita (AMC). Im Alter von einem Jahr erneuter Klinikaufenthalt (ständig rezidivierende Luftwegsinfektionen) und erster ausführlicher klinischer Befund: Generalisierte Hypotrophie sowie Hypotonie der Muskulatur, die im Krankheitsbild gegenüber den anfangs erwähnten Anomalien überwiegt. Sie ist, - neben den Pterygien -, der Grund für die Bewegungseinschränkung der Gelenke und das fast völlige Fehlen von Spontanbewegungen. Gelenkmißbildungen liegen nicht vor, ebenso keine Sensibilitätsstörungen. Die Laborwerte sind normal. Das EMG scheint zunächst auf eine Denervierung hinzudeuten, das EEG "Krampfbereitschaft" auszusagen. Im folgenden Verlauf wurden während mehrerer Klinikaufenthalte die Beugekontrakturen laufend behandelt, und mit 2 Jahren zeigte sich eine solche Besserung im Krankheitsbild, daß die Diagnose AMC angezweifelt und eine (prognostisch günstigere!) Pterygoarthromyodysplasie "ROSSI" angenommen wurde. EMG und EEG waren jetzt normal, die meisten Gelenke frei beweglich. Mit nun 4 Jahren braucht das Kind zwar noch eine Kopfstütze, kann jedoch für kurze Zeit ohne Gipsschienen stehen und mit einem Gehapparat ein paar Schritte gehen.

Die im Alter von 2 Jahren durchgeführte Muskelbiopsie gestattete nach lichtmikroskopischer Beurteilung keine genaue Diagnose: Im Paraffinschnitt waren lediglich zahlreiche zentral liegende Muskelzellkerne und erhebliche Kaliberschwankungen der Faserquerschnitte auffällig, die Semidünnschnitte ließen daneben noch unregelmäßig verteilte helle Zonen in vielen Muskelfasern erkennen. Der elektronenmikroskopische Befund spricht für eine durch multiple Destruktionsherde innerhalb der Muskelfasern gekennzeichnete gutartige Myopathie ("multicore disease").

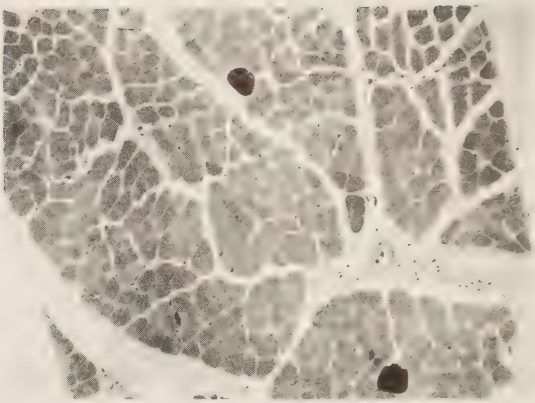

Abb. 5: Fall 2 "multicore disease". Leichte Variation der Faserquerschnittsgrößen, einzelne hypertrophische stark angefärbte Fasern. Keine Anzeichen für einen Umbau des Muskelgewebes.
S.D.; Toluidinblau; Vergr. 120:1 .

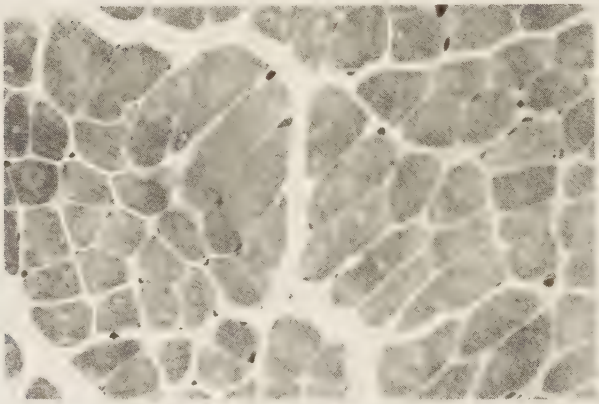

Abb. 6: Fall 2 "multicore disease". Stärkere Vergrößerung aus Abb.5. Zahlreiche helle herdförmige Läsionen in Muskelfasern verschiedenen Kalibers ("multicores")
S.D.; Toluidinblau; Vergr. 180:1.

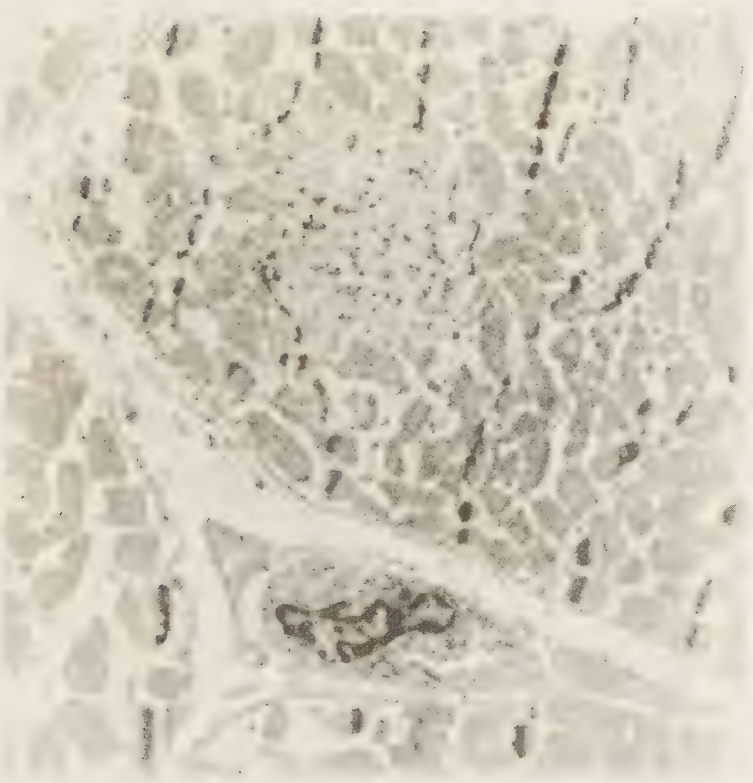

Abb. 7: Fall 2 "multicore disease". Eine nicht atrophische Muskelfaser enthält eine scharf begrenzte Läsion vom core-Typ.
EM-Aufnahme. Neg.Nr. 4917. Vergr. 10150:1.

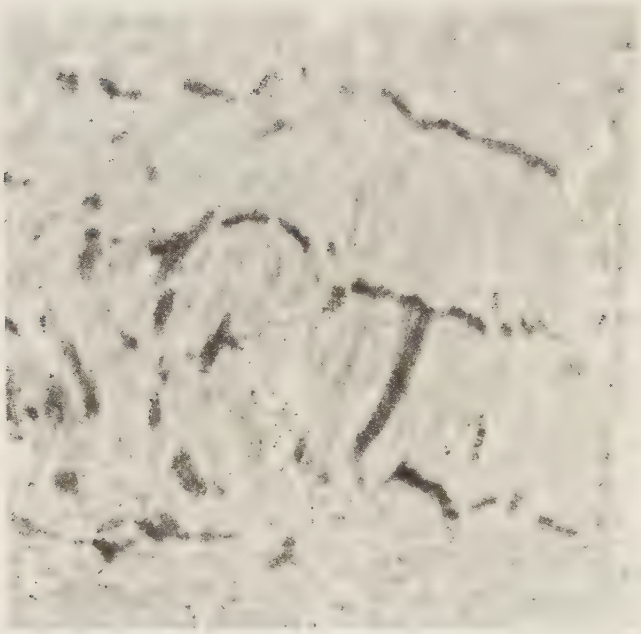

Abb. 8: Fall 2 "multicore disease". Ausschnitt aus einem Muskelfaserlängsschnitt. Z-Streifen-streaming als Anfangsstadium der Läsion vom core-Typ.
EM-Aufnahme. Neg.Nr. 4921. Vergr. 31500:1.

Fall 3. M.A., geboren im Juni 1969 (My 194/96).

1. Anamnese:

Familienanamnese: Die Eltern sind klinisch gesund und M. ist zunächst das einzige Familienmitglied, welches offensichtlich an einer Myopathie leidet. In den folgenden Jahren kommen jedoch noch zwei weitere Geschwister zur Welt, -beides Jungen,- die eine gleiche Symptomatik zeigen.

Eigenanamnese: Der Junge wurde nach unauffälliger Schwangerschaft als erstes Kind klinisch gesunder Eltern geboren. Im Alter von 5 Monaten fiel er durch einen erheblichen Rückstand in der motorischen Entwicklung auf und wurde zur diagnostischen Abklärung der Störung stationär in die Kinderklinik aufgenommen.

2. Aufnahmebefund: (November 1969)

Klinisch-neurologisch wird M.A. als 5 Monate altes "unproportioniertes" Kind bezeichnet, mit großem Kopf, langem Rumpf und besonders langen Oberarmen und Oberschenkeln. Er hat einen hohen Schädel und eine "mongoloide Augenstellung" mit leichtem Strabismus. Die gesamte Muskulatur ist völlig hypoton und dem Kind ist es deshalb unmöglich, seinen Kopf zu heben oder zu halten oder sich umzudrehen. Die Schultern können "vor der Brust zusammengeklappt" werden, die Beine liegen in Froschstellung. Während die Muskeleigenreflexe an den Beinen gerade noch schwach ausgelöst werden können, fehlen sie an den Armen völlig. Letzteres gilt auch für den Achillessehnenreflex. Extremitäten und Kinn zeigen einen feinschlägigen Tremor, der Augenhintergrund keinen pathologischen Befund. Das Verhalten des Jungen ist seinem Alter entsprechend. Er lacht und kann Gegenstände fixieren.

Internistischer Befund: Keine Besonderheiten.

EMG: Abgeleitet vom Quadriceps femoris, Tibialis anterior, Soleus und den kurzen Zehenstreckern jeweils rechts.

Es treten weder pathologische Spontanaktivitäten noch Fibrillationspotentiale auf, und bei spontaner Innervation ist das Interferenzmuster normal. Die Nervenleitgeschwindigkeit liegt im Normalbereich. Das Ergebnis wird als "unauffällig" bezeichnet. Eine spinale Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann sowie Polyneuropathie können ausgeschlossen werden.

EEG: Entspricht völlig dem EEG eines halbjährigen Kindes. Keine Allgemein- oder Herdveränderungen.

Labor: Mäßig vermehrte Hyperaminoacidurie, die alle Aminosäuren betrifft, sonst keinerlei Besonderheiten. Liquor- und Serumenzymwerte normal.

Diagnose: Verdacht auf eine Myopathie.

3. Weiterer Verlauf:

Da es unklar war, welche Art von Myopathie vorliegt, wurde eine Muskelgewebsprobe entnommen, deren zunächst lichtmikroskopische Untersuchung jedoch auch keine klare Diagnose zuließ. Zumindest eine Werdnig-Hoffman-Krankheit konnte mit Sicherheit ausgeschlossen und das Kind nach Hause entlassen werden. Bereits nach 2 Monaten krankengymnastischer Behandlung wurde die Motorik zunehmend lebhafter. M. fing an, in Bauchlage den Kopf zu heben, sich abzustützen und umzudrehen. Mit der Zeit lernte er sitzen und nach 2 1/2 Jahren gehen, war allerdings "immer sehr rasch ermüdet". Weil auch der inzwischen eingegangene elektronenmikroskopische Befund keine diagnostische Klarheit brachte, wurde auf Grund des gebesserten Krankheitsbildes eine "kongenitale benigne Myopathie" angenommen. Der Junge stellt sich bis heute in regelmäßigen Abständen zur Kontrolluntersuchung beim Hausarzt vor. Er ist jetzt 8 Jahre alt, turnt, wandert und ist "der Beste seiner Klasse" im Schwimmen. Auffällig ist nach wie vor seine außerordentlich leichte Ermüdbarkeit.

4. Befund der Muskelbiopsie:

4.1. Lichtmikroskopie:

Paraffinschnitte: Im Querschnitt disseminierte Veränderungen der Muskulatur in Form sehr zahlreicher stark verschmälerter Muskelfasern, die zwischen den übrigen normal großen oder etwas hypertrophischen Fasern eingestreut sind. Die Veränderungen beschränken sich auf eine einfache Atrophie, ohne daß nennenswerte Muskelzerfallsvorgänge oder deutliche Kernvermehrungen nachweisbar wären. Es fehlen Bildungen von Kernreihen oder Muskelriesenzellen ebenso wie myosklerotischer oder lipomatöser Umbau. Das Endomysium ist stellenweise etwas stärker ausgeprägt als gewöhnlich. Fehlen von Felderbildung.

Die Semidünnschnitte zeigen zwischen normalkalibrigen Muskelfasern eingestreut zahlreiche stark verkleinerte heller gefärbte Fasern mit unregelmäßig geformten Querschnitten. Sie enthalten vermehrt Fettvakuolen, die sich in der Toluidinblaufärbung grün anfärben. Auch ihre Verteilung ist unregelmäßig. Regelmäßige Gruppenbildungen oder felderförmige Muster atrophischer Fasern sind nicht erkennbar. Eine relative Vermehrung der Sarkolemmkerne liegt nicht vor. Das interstitielle Bindegewebe ist stellenweise etwas verbreitert. Vereinzelt finden sich große, abgerundete, stärker färbbare Fasern.

4.2. Elektronenmikroskopie:

In den Ultradünnschnitten zeigen die verschmälerten Fasern eindeutig verkleinerte Myofibrillen (Myofilamentbündel), die meist lockerer gelagert sind als in den großen Fasern. In den kleinen Fasern Zunahme des interfibrillären Sarkoplasmas und des Glykogengehalts. Die Z-Streifen zeigen einen unterbrochenen Verlauf, entsprechend der Anordnung der Myofibrillen. Die Mitochondrien sind unauffällig. In den verkleinerten Fasern finden sich vermehrt Fettvakuolen, die in einigen Fasern große Teile des Querschnitts einnehmen. Das Sarkolemm

ist intakt. Im interstitiellen Bindegewebe vermehrt kollagene Fasern, sonst keine Besonderheiten.

5. Zusammenfassende Kurzdarstellung:

Knapp halbjähriger Junge, der wegen erheblicher Verzögerung in der motorischen Entwicklung auffällt: Er kann weder seinen Kopf alleine halten, noch sich von der Bauch- in die Rückenlage umdrehen. Bei der klinischen Untersuchung findet man eine generalisiert stark hypotonische Muskulatur mit proximaler Betonung der Schwäche (Oberarme und Oberschenkel), sowie eine Areflexie an den Armen und nur ganz schwach auslösbare Eigenreflexe an den Beinen. Alle zusätzlichen Untersuchungen bringen keine pathologischen Ergebnisse: EEG unauffällig, Laborbefunde keine Besonderheiten, das völlig normale EMG erlaubt die Verdachtsdiagnosen "spinale Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann" und "Polyneuropathie" auszuschließen. Um die Ursache der offensichtlich vorliegenden Myopathie zu klären, führt man eine Muskelbiopsie durch. - Da sich im Folgenden das Krankheitsbild unter krankengymnastischer Behandlung überraschend bessert, wird eine kongenitale benigne Myopathie angenommen. Die Auswertung des Biopsiematerials scheint dies zu bestätigen: Außer Kaliberschwankungen der Faserquerschnitte und vermehrt Vakuolen in den kleineren Fasern keine Besonderheiten. - Heute, mit 8 Jahren, kann der Junge laufen, wandern und schwimmen und fällt lediglich durch eine besonders rasche Ermüdbarkeit bei körperlichen Betätigungen auf. Es ist wahrscheinlich, daß eine kongenitale Fasertypen-Disproportion vorliegt, eine benigne, nicht progrediente Myopathie, die zur Zeit der Muskelbiopsie (1969) unter dieser Bezeichnung noch nicht bekannt war.

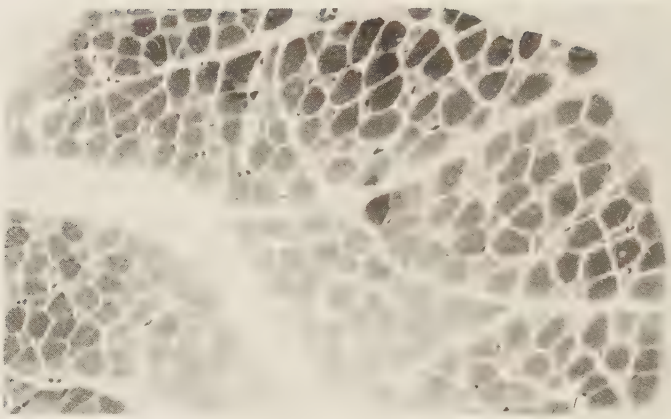

Abb. 9: Fall 3 "Fasertypendisproportion". Übersicht über einen Muskelfaserquerschnitt. Zwischen normalkalibrigen kommen in unregelmäßiger Verteilung kleine, atrophische Fasern vor.
S.D.; Toluidinblau; Vergr. 85:1.

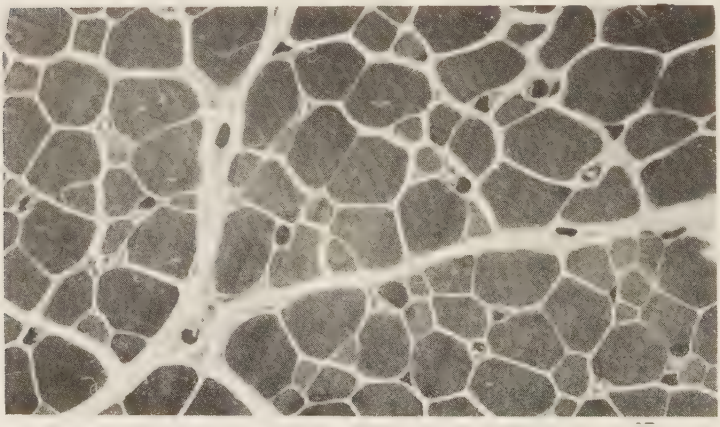

Abb.10: Fall 3 "Fasertypendisproportion". Ausschnitt aus Abb.9. Die kleinen Fasern zeigen keine Kernvermehrung. Kein Umbau des Muskelgewebes.
S.D.; Toluidinblau; Vergr. 180:1.

Abb.11: Fall 3 "Fasertypendisproportion". Große und kleine Muskelfaser nebeneinander. Die kleine Faser zeigt ein aufgelockertes Myofilamentmuster und zahlreiche kreisrunde Lipidtropfen sowie vermehrten Glykogengehalt.
EM-Aufnahme. Neg.Nr. 10351. Vergr. 17500:1.

Fall 4. A.F., geboren im November 1969 (Bi 41/73).

1. Anamnese:

Familienanamnese: Es sind keine Krankheiten, insbesondere keine Muskelerkrankungen, bekannt.

Eigenanamnese: A.F. ist das erste Kind gesunder Eltern. Schwangerschaft, Geburt und Neugeborenenperiode verliefen normal. Mit 4 Monaten Krankenhausaufenthalt wegen einer Phlegmone am linken Bein, sonst bis jetzt keine Krankheiten. Der Junge konnte mit 6 Monaten sitzen und mit 15 Monaten gehen, wobei angegeben wird, der Gang sei immer beschwerlich gewesen: Bis zu 2 1/2 Jahren bevorzugt auf Zehenspitzen und mit leicht vorgeneigtem Oberkörper, erst in letzter Zeit auf der ganzen Fußsohle. Sprechen lernte A.F. spät und spricht noch heute schlecht. Die Sprache ist "verwaschen und näselnd". Das Kind wurde im Alter von 3 Jahren wegen angeblich akut aufgetretener Schwäche der Beine stationär aufgenommen: Es konnte plötzlich nicht mehr alleine laufen und knickte beim Stehen in Hüften und Knien ein. Schmerzen traten dabei nicht auf.

2. Aufnahmebefund (November 1972):

Im Vordergrund steht zunächst ein Meningismus unklarer Genese (kein Fieber; lediglich Tonsillen und rechtes Trommelfell rot injiziert). Der Muskeltonus ist entsprechend erhöht. - Als dieses Bild nach 3 Tagen abklingt, bleiben folgende Befunde:

Klinisch-neurologisch: Die gesamte Muskelmasse ist - mässig ausgeprägt - hypotrophisch, und es besteht eine allgemeine Muskelschwäche, die proximal betont ist und vor allem im Beckengürtelbereich auffällt. Das Kind kann weder sitzen noch stehen, seine Mimik ist spärlich. Alle Eigenreflexe sind vorhanden und seitengleich auslösbar. Sensibilitätsstörungen liegen nicht vor. Bei der Untersuchung des Augenhintergrundes werden im Fundus des rechten Auges ausgedehnte Pigmentverschiebungen in der nasalen Peripherie beobachtet.

Internistischer Befund: Keine Besonderheiten. Die Verdachtsdiagnosen Virusinfekt einschließlich Poliomyelitis, TBC-Meningitis, rheumatische Erkrankung, Polyradikulitis, Interspinaltumor und Neuroblastom können ausgeschlossen werden.

EEG: Normal.

EMG: Die Ableitung aus den Mm. glutaeus maximus beidseits ergab ein "Dystrophie-Muster": Mäßiger Ausfall motorischer Einheiten, soweit das bei der mangelhaften Willkürinnervation eines Kindes beurteilbar ist. Reichlich kleine Muskelspikes sowie kleine und größere polyphasisch aufgesplitterte Potentialkomplexe. Keine pathologische Spontanaktivität.

Röntgen: Spina bifida bei L 5, sonst keine Auffälligkeiten.

Labor: Alpha-2-Globulin-Erhöhung (13 %, relativ) in der Serumelektrophorese, sonst keine Besonderheit. Enzymwerte im Normbereich.

Diagnose: Muskeldystrophie, Beckengürteltyp.

Wegen des Verdachts einer progressiven Muskeldystrophie wurde aus dem Musculus quadriceps femoris eine Gewebsprobe entnommen. Die vorerst lichtmikroskopische Untersuchung ergab jedoch keine eindeutigen Hinweise: Es könne allenfalls das Frühstadium einer Muskeldystrophie vermutet werden.
Der Junge wurde während des Klinikaufenthalts krankengymnastisch behandelt und nach 3 Wochen zunächst nach Hause entlassen.

3. Weiterer Verlauf:

1973:

A.F. wird in Abständen von je 3 Monaten in der neurologischen Sprechstunde vorgestellt. Er ist munter, zutraulich und geistig altersentsprechend entwickelt. Seine Sprache ist noch immer unartikuliert. Motorisch macht er gute Fortschritte: Er kann frei sitzen und schon einen Monat nach dem Klinikaufenthalt an Mutters Hand, bzw. alleine an der

Tischkante entlang, laufen, allerdings wieder auf den Zehenspitzen (Achillessehnenverkürzung?). Der Tonus der unteren Extremitäten ist geringgradig erhöht, rechts mehr als links, und es wird eine mäßige Außenrotation des rechten Beines beobachtet, mit vermindertem Abheben im Bereich des Kniegelenks. Dieser überraschend gebesserte Befund läßt Zweifel an der Diagnose "progressive Muskeldystrophie" aufkommen. - Die gymnastischen Übungen werden weiterhin beibehalten, und nach einem Vierteljahr kann der Junge ohne Hilfe gehen. Die Spitzfußstellung ist nur noch angedeutet vorhanden. A.F. ist sehr munter und den ganzen Tag auf den Beinen, fällt aber oft hin. Beim Aufstehen zieht er sich mit den Händen an den Oberschenkeln hoch. Die Sehnenreflexe sind alle gesteigert. Keine Ataxie, keine Faszikulationen. - Die Muskulatur ist noch immer im Gesamten recht dürftig, besonders im Bereich der Extremitäten. Der Junge ist sehr zart, besitzt wenig Fettgewebe, wiegt für seine Größe zu wenig und hat eine "faltige Haut". Hyper- oder Pseudohypertrophien liegen nicht vor. Der inzwischen eingegangene elektronenmikroskopische Befund läßt eine kongenitale benigne Myopathie vermuten.

Ab 1974:
Mit 4 1/2 Jahren kann der Junge sicher gehen, wobei er das Becken "hin und her schwenkt". Es handelt sich um keinen echten Watschelgang, sondern eher um ein "Sich-Drehen" in den Hüften. Zehen- sowie Fersengang sind gut möglich. Bei nach wie vor reduzierter Gesamtmuskelmasse wird der allgemeine Muskeltonus jetzt als normal bezeichnet. Die Reflexe sind sehr lebhaft und etwas verbreitert. Auch das Sprechen, obwohl immer noch nasal und lispelnd, ist viel besser geworden. Pigmentstörungen im Augenhintergrund können nicht mehr beobachtet werden. Die geistige Entwicklung ist normal.

Da im Alter von 5 Jahren der gleiche Befund vorliegt, werden vorerst keine weiteren Maßnahmen getroffen. A.F. soll weiterhin, jetzt jedoch in größeren Abständen, klinisch beobachtet werden.

4. Befund der Muskelbiopsie:

4.1. Lichtmikroskopie:

Paraffinschnitte: Die teils längs, teils quer getroffenen Muskelschnitte lassen keinen lipomatösen Umbau, keine Muskelsklerose und keinen Zerfall von Muskelfasern erkennen. Man sieht aber auf den Querschnitten, daß an mehreren Stellen die Querschnittsgrößen der Muskelfasern ungewöhnlich und ohne Zweifel pathologisch variieren. Neben den normalen Fasern fallen Fasern auf, die bis auf das Zwei- bis Dreifache vergrößert sind. In der HE-Färbung sind diese Fasern wesentlich blasser gefärbt. Ganz vereinzelt sieht man in ihnen zentral eingewachsene Kerne. Insgesamt ist aber eine nennenswerte Kernvermehrung weder auf den Quer- noch auf den Längsschnitten nachweisbar. Vereinzelt sieht man feinvakuolige Auflockerungen des Sarkoplasmas.

Semidünnschnitte nach Araldıteinbettung: Erhöhte Variation der Faserquerschnittsgrößen. Man findet zwei Typen von Muskelfaserquerschnitten vor, die in unregelmäßiger Anordnung miteinander abwechseln: 1. Verkleinerte, dunkel gefärbte Querschnitte mit scharfkantigen polygonalen Umrissen und homogen erscheinendem Sarkoplasma. 2. Fasern, deren Sarkoplasma zahlreiche kleinste Vakuolen enthält. Sie erscheinen im Durchschnitt größer, voluminöser. Dagegen haben die Fasern mit homogenem Sarkoplasma kleinere Querschnitte. Einige dieser Fasern sind deutlich atrophisch. Weitere strukturelle Abweichungen finden sich nicht. Die Muskelzellkerne sind nicht vermehrt. Das interstitielle Bindegewebe ist zart. Ein kleiner, am Rande im Schnitt getroffener peripherer Nerv läßt Anzeichen für einen Nervenfaserzerfall erkennen.

4.2. Elektronenmikroskopie:

In den Ultradünnschnitten finden sich die kleinen Vakuolen wieder in gleicher Form. Sie sind auch hier leer. Wahrscheinlich handelt es sich um Lipidtropfen, deren

Inhalt während der Präparation herausgelöst wurde. Eine Hüllmembran ist nicht erkennbar. Diese vakuolären Plasmaeinschlüsse sind gegenüber der Norm deutlich vermehrt. Veränderungen des Myofibrillenmusters finden sich, abgesehen von artefiziell bedingten Schrumpfungen, nicht. Nemaline bodies, Z-Streifendegenerationen, Target-Phänomene oder mottenfraßähnliche Veränderungen lassen sich nicht nachweisen.

5. Zusammenfassende Kurzdarstellung:

3-jähriger Junge mit akut aufgetretener Beinschwäche (Unvermögen zugehen, zu stehen oder zu sitzen) und einem Meningismus, welcher jedoch nach ein paar Tagen wieder verschwindet. - Die Anamnese ergibt, daß A.F. zwar mit 15 Monaten laufen lernte,der Gang aber stets "beschwerlich" gewesen sei (auf Zehenspitzen, Oberkörper vorgeneigt). Außerdem hat er sehr spät angefangen zu sprechen und redet auch heute noch in einer verwaschenen Sprache. Bei der Untersuchung fällt auf, daß die gesamte Muskulatur hypoton und hypotrophisch ist, proximal betont und besonders im Beckengürtelbereich. Eigenreflexe und Sensibilität normal, Laborbefunde ohne Auffälligkeiten, EMG: Myopathiemuster. Da der Verdacht einer Muskeldystrophie besteht, wird eine Muskelbiopsie durchgeführt. Nach etwa einem Vierteljahr ist die akute Beinschwäche abgeklungen. Das Kind läuft leicht watschelnd, fällt oft hin und hat Schwierigkeiten beim Aufstehen (positives Gower-Zeichen). Sprache nach wie vor schlecht. - Dieser Zustand hält sich über 2 Jahre lang unverändert und spricht eher für eine benigne Myopathie, was auch durch das Ergebnis der Biopsie bekräftigt wird: Lediglich erhebliche Kaliberschwankungen der Faserquerschnitte, wobei die größeren Fasern in der HE-Färbung blasser erscheinen und vermehrt kleine Vakuolen im Sarkoplasma zeigen. Wahrscheinlich handelt es sich um eine kongenitale Fasertypendisproportion.

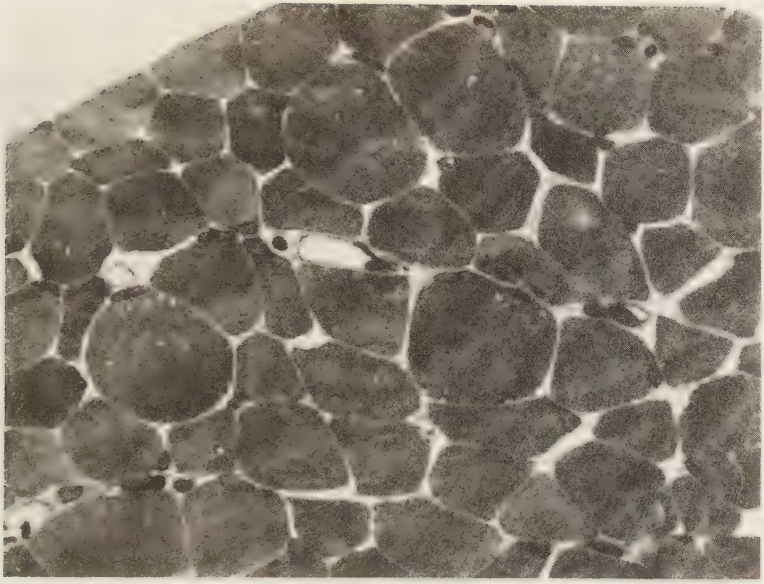

Abb.12: Fall 4 "Fasertypendisproportion". Im Muskelfaserquerschnitt erkennt man große Fasern mit lockerer Myofibrillenstruktur und multiplen Vakuolen neben kleinen, kompakten Fasern mit polygonalem Umriß. S.D.; Toluidinblau; Vergr. 180:1.

Abb.14: Fall 4 "Fasertypendisproportion". Unregelmäßige Verteilung kleiner und großer Fasern ohne degenerative Faserveränderungen. Die Vakuolen in den großen Fasern entsprechen Fettropfen. EM-Aufnahme. Neg.Nr. 10300. Vergr. 7000:1.

Fall 5. M.G., geboren im Oktober 1973 (Bi 83/73).

1. Anamnese:

Familienanamnese: Obwohl in der Familie keine Muskelerkrankungen bekannt sind, wurde bei der Mutter ein Elektromyogramm durchgeführt (Musculus biceps brachii). Es ergab vermehrt polyphasische Abläufe und eine, trotz dichtem Interferenzmuster, nur geringe Kraftentfaltung.

Eigenanamnese: M.G. kam nach unauffälliger Schwangerschaft zur Welt. Er fiel durch eine ausgeprägte allgemeine Muskelhypotonie auf und war während der ersten Lebenstage apathisch. Wegen einer starken Pharynxverschleimung und Trinkschwäche wurde er für 4 Monate stationär in die Kinderklinik aufgenommen.

2. Aufnahmebefund (Dezember 1973):

Klinisch-neurologisch: Im Vordergrund steht der stark erniedrigte Tonus der Skelettmuskeln. Der Schädel ist unauffällig, die Kopfkontrolle in allen Positionen stark beeintächtigt. Im Bereich des Nervus facialis III fällt eine mimische Schwäche auf. Schwacher Saugreflex. Die Muskeleigenreflexe sind, allerdings abgeschwächt, vorhanden.

Internistischer Befund: Starker Speichelfluß und im Pharynxbereich massiv Schleim, der oft abgesaugt werden muß.

EMG: Abgeleitet vom Musculus biceps brachii und - tibialis anterior je rechts. Das Ergebnis gibt keinen Hinweis auf eine Störung des peripheren Neurons, sondern spricht für eine Muskelerkrankung. Die Nervenleitgeschwindigkeit ist normal.

EEG: Normal.

Labor: Im Serum ist die IgM-Fraktion leicht erhöht, sonst ergeben sich keinerlei pathologischen Befunde. Die Enzymwerte liegen, auch nach körperlicher Belastung, im Normbereich.

Diagnose: Nicht näher zu bestimmende Myopathie.

3. Weiterer Verlauf:

Da man eine Muskelerkrankung vermutet, wird eine Muskelgewebsprobe entnommen. Mit dem Lichtmikroskop kann keine Diagnose gestellt werden, die elektronenmikroskopische Untersuchung weist auf "nemaline myopathy" hin.

Nach 3 Wochen Klinikaufenthalt beginnt das Kind selbständig zu trinken, und durch ständige gymnastische Übungen steigt auch der Muskeltonus etwas an. Es zeigt sich allmählich ein bestimmtes Verteilungsmuster der Muskelschwäche: proximal stärker betont als distal, die oberen Extremitäten sind schwerer betroffen als die unteren. Außerdem ist die Zungenmotilität vermindert. Eine gleichzeitige Schwäche des Gaumensegels bedingt den Speichelfluß aus Mund und Nase. M.G. leidet unter wiederholten Luftwegsinfekten. Nach 4 Monaten wird er nach Hause entlassen, wo man die krankengymnastischen Übungen fortsetzt. Der Junge kann erst im Alter von 13 bis 14 Monaten frei sitzen, mit 18 Monaten ohne Halt stehen und macht mit 19 Monaten die ersten Schritte, wenn man ihn an den Händen hält.

Befund im Mai 1975:

Im Alter von 19 Monaten kommt M.G. zur Kontrolluntersuchung. Er wird als dystrophes Kind beschrieben, das für sein Alter zu klein sei. Sein Kopf ist relativ zu groß, die Fontanelle noch offen. Druckzeichen werden jedoch nicht bemerkt. Auffällig ist ein hoher gotischer Gaumen.

Klinisch -neurologischer Befund: Die Muskelmasse ist allgemein und proximal betont in erheblicher Ausprägung reduziert und der Muskeltonus stark vermindert. Die Eigenreflexe sind an den oberen Extremitäten schwach-, an den Beinen nicht sicher auslösbar. Es besteht eine Hypomimie mit ständig geöffnetem Mund. Der Speichelfluß ist immer noch anhaltend, wenn auch schwächer als im ersten Lebensjahr. M.G. kann jetzt recht gut schlukken und auch feste Speisen zu sich nehmen. Er krabbelt mit Lordose, zieht sich mühsam zum Stand hoch, steht

dann ohne Halt und lernt gerade, mit Hilfe die ersten Schritte zu machen. Beim Spielen greift er seitengleich im Scheren-Pinzettengriff, die Spontanmotilität ist nicht beeinträchtigt. Im Kontakt zur Umwelt wirkt der Junge altersentsprechend entwickelt. Er zeigt ein gutes Sprachverständnis, äußert selbst aber nur vereinzelt Silben.

EEG: Normal.

Labor: Keine Besonderheiten.

Röntgen: Makrocephalus mit einer etwas ausgeweiteten Sella bei steil angestellter Schädelbasis ohne Druckzeichen. Knochenalter: Entspricht im Bereich der Handwurzelknochen einem Alter von 6 Monaten, dagegen sind die Epiphysen der Grundphalangen 3 bis 4 erkennbar, was einem Alter von 15 bis 18 Monaten entspräche. Das Knochenalter ist damit dissoziiert. Außerdem besteht eine deutliche Osteoporose.

Weitere Ergebnisse und Berichte zu späteren Zeitpunkten liegen nicht vor.

4. Befund der Muskelbiopsie:

4.1. Lichtmikroskopie:

Paraffinschnitte: Dem Alter entsprechend finden sich noch weitgehend abgerundete Muskelfasern, die - in größeren Gruppen zusammengefaßt - von breiten Septen kollagenen Bindegewebes voneinander getrennt liegen. Es zeigen sich keine Zerfallsvorgänge. Auffällig ist lediglich das gelegentliche Vorkommen sehr großer Kerne mit grossen Nukleoli. Auf den Längsschnitten sieht man hin und wieder perinukleäre im HE-Präparat feine Granula.

Semidünnschnitte nach Araldite-Einbettung: Leichte bis mittlere Variation der Faserquerschnittsgröße ohne gruppen- oder felderförmige Anordnungen. Neben Fasern mit normalem Durchmesser, die überwiegen, kommen mäßig und erheblich verkleinerte Muskelfasern in unregelmäßiger Verteilung vor. Die Muskelzellkerne sind nicht vermehrt.

Stellenweise finden sich Kerne mit voluminösen Nukleoli. Zahlreiche Fasern enthalten granuläre, dichte Einlagerungen, die locker verteilt oder in dichten Ansammlungen den Faserquerschnitt erfüllen. Sie haben gelegentlich auch die Form kurzer Stäbchen. Von dieser Veränderung sind sowohl normalkalibrige wie auch verkleinerte Fasern betroffen. Insgesamt zeigt etwa 1/3 der Muskelfasern diese granulären Einschlüsse. Das interstitielle Mesenchym ist leicht vermehrt. Entzündliche Reaktionen finden sich nicht.

4.2. Elektronenmikroskopie:

Die granulären Einschlüsse lassen sich elektronenmikroskopisch als "nemaline bodies" bzw. "rod like bodies" identifizieren. Sie bestehen aus parakristallin angeordneten Filamenten, die scharf abgegrenzte Regionen im Sarkoplasma einnehmen und manchmal Beziehung zu Z-Streifen haben. Die verkleinerten atrophischen Fasern zeigen ein überwiegend erhaltenes Fibrillenmuster, keine Zeichen eines raschen Strukturzerfalls, keine atypischen Organellen. Auch die nemaline bodies enthaltenden verkleinerten Fasern zeigen keine weiteren Strukturveränderungen. Es handelt sich somit um einen relativ langsam ablaufenden gutartigen myopathischen Prozeß.

5. Zusammenfassende Kurzdarstellung:

Im vorliegenden Fall handelt es sich um einen Jungen, der mit einer ausgeprägten allgemeinen Muskelhypotonie zur Welt gekommen war und die ersten 4 Lebensmonate wegen starker Pharynxverschleimung, Trinkschwäche und sich ständig wiederholenden Luftwegsinfekten in der Klinik verbringen mußte. Der weitere Krankheitsverlauf ist bis zum 19. Lebensmonat beschrieben. Das Kind lernte in dieser Zeit mit erheblicher Verzögerung sitzen und stehen und macht mit 19 Monaten gerade die ersten selbständigen Schritte. Es besteht eine Hypominie. Die Muskeleigenreflexe sind abgeschwächt vorhanden, die Laborwerte normal. Im EMG wird

ein Myopathiemuster festgestellt. - Eine im Alter von 2 Monaten durchgeführte Muskelbiopsie ergab, mit dem Lichtmikroskop betrachtet, über die Norm hinausgehende Unterschiede der Muskelfaserquerschnittsgrößen. In etwa einem Drittel aller Fasern waren granuläre Einschlüsse zu beobachten, die sich unter dem Elektronenmikroskop als"nemaline-" bzw. "rod like bodies" herausstellten.

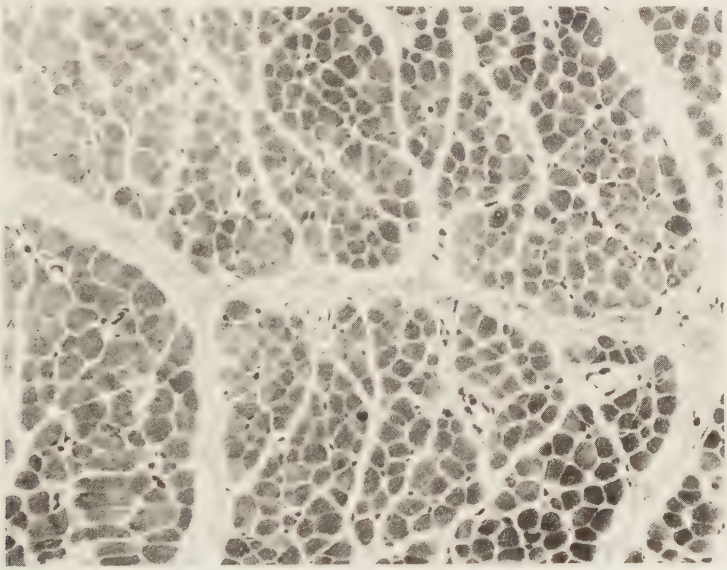

Abb.14: Fall 5 "nemaline myopathy". Zwischen den altersgemäß schmalen normalkalibrigen Fasern finden sich in unregelmäßiger Verteilung atrophische Fasern verschiedenen Grades. Auffällig breite bindegewebige Septen.
S.D.; Toluidinblau; Vergr. 85:1.

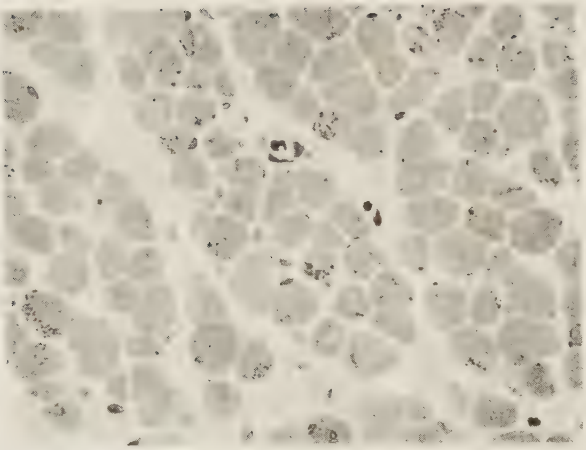

Abb.15: Fall 5 "nemaline myopathy". Ausschnitt aus Abb.14. Zahlreiche Fasern enthalten, meist peripher, Anhäufungen dunkler scharf begrenzter Granula ("nemaline bodies").
S.D.; Toluidinblau; Vergr. 180:1.

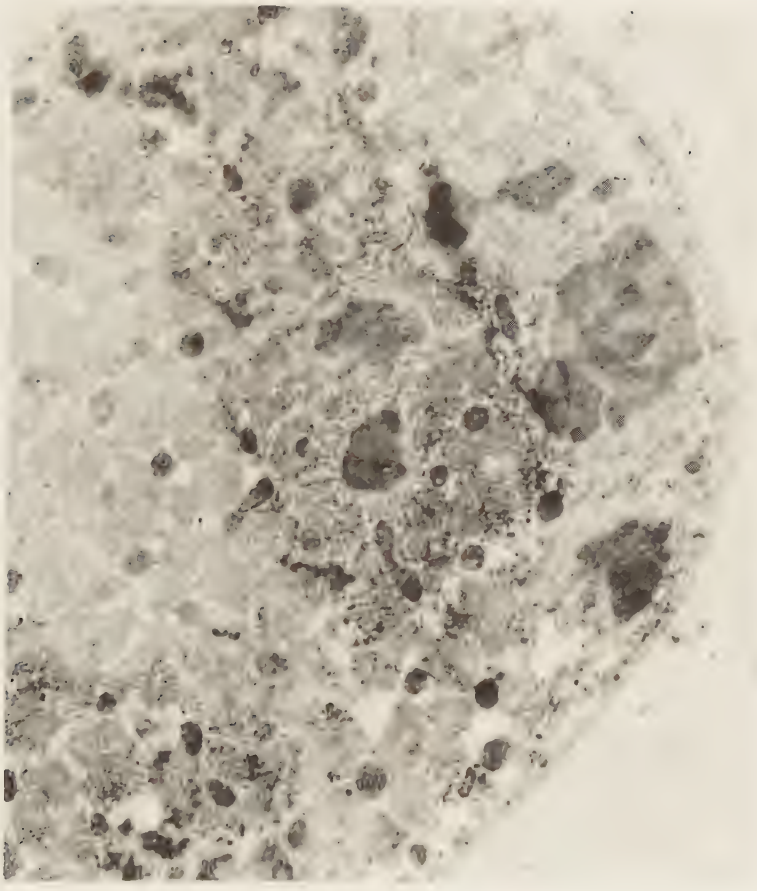

Abb.16: Fall 5 "nemaline myopathy". Im Querschnitt durch eine Muskelfaser stellen sich die Einschlüsse als polygonale Anhäufungen dichten feinstgranulären Materials dar. Das Myofilamentmuster ist im übrigen erhalten.
EM-Aufnahme. Neg.Nr. 2767. Vergr. 700:1.

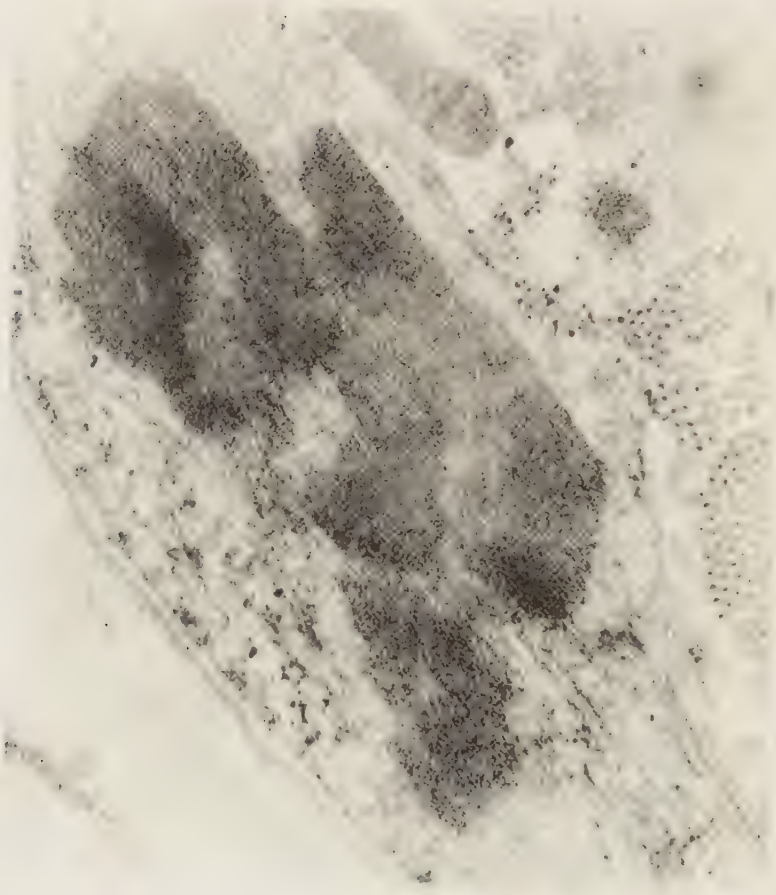

Abb.17: Fall 5 "nemaline myopathy". - Nemaline body im Längsschnitt innerhalb einer quergetroffenen Muskelfaser. Der Übergang zwischen nemaline-Material und Myofilamenten ist deutlich erkennbar. Im nemalinhaltigen [illegible] (Periode 3,5 nm).
EM-Aufnahme. Neg.Nr. 12761. Vergr. 31500:1.

IV. DISKUSSION

Die kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien kommen, - bis auf einige von DUBOWITZ (1973) beschriebene Fälle von "congenital fiber type disproportion", die auf Grund von k l i n i s c h e n Befunden als solche erkannt worden sein sollen, - im allgemeinen nicht mit dieser Diagnose zur Muskelbiopsie. Das ist verständlich, denn erstens kommen sie selten vor; zweitens ist noch längst nicht klar, ob es gerechtfertigt ist, diese Myopathien als nosologisch einheitliche Gruppe anderen Muskelerkrankungen gegenüberzustellen, und nicht zuletzt weichen die klinischen Bilder recht oft mehr oder weniger von den in der Einleitung als "typisch" bezeichneten Merkmalen ab: So manifestieren sich z.B. manche Erkrankungen nicht schon bei der Geburt, sondern unter Umständen erst sehr viel später, die Expressivität kann ganz verschieden sein, mitunter wird eine Progredienz beschrieben oder die Fälle scheinen eine eher neurale als "primär" myogene Basis zu besitzen, zeigen zumindest eine neurogene Komponente. Weil die Verdachtsdiagnose am häufigsten "progressive Muskeldystrophie" oder "spinale Muskelatrophie"* lauten, sollen die klinischen und morphologischen Befunde der oben beschriebenen Fälle von kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien zum einen dafür verwendet werden, klinische und morphologische Differentialdiagnosen speziell gegenüber den genannten Krankheiten zu diskutieren. Andererseits soll, wie schon eingangs erwähnt, der Versuch gemacht werden, klinische und/oder morphologische Gemeinsamkeiten der Fälle untereinander aufzufinden.

---

* etwa gleich häufig
1. infantile Werdnig-Hoffmann-Krankheit
2. eine mildere (juvenile) Form

1. Klinische Differentialdiagnose der eigenen Fälle gegenüber progressiver Muskeldystrophie und infantiler bzw. juveniler spinaler Muskelatrophie.

Um eine einigermaßen klare Übersicht über die Vielfalt der Symptome zu erhalten, die schließlich eine bestimmte Muskelerkrankung charakterisieren und sie von ähnlichen Krankheiten unterscheiden, ist es am besten, die Punkte, die zur klinischen Diagnose führen, der Reihe nach aufzuzählen, und ihnen die jeweiligen Befunde der zur Diskussion stehenden Myopathien vergleichend gegenüberzustellen.

1.1. Das klinische Erscheinungsbild ist der gemeinsame Nenner, die Basis, welche es erlaubt, die 3 verschiedenen Krankheitsgruppen überhaupt miteinander zu vergleichen. In allen Fällen handelt es sich um eine Muskelschwäche, die praktisch immer bilateral symmetrisch auftritt und stammnahe Muskelgruppen bevorzugt. Diese sind dann hypoton bis hin zur Parese ohne Sensibilitätsstörungen. Oft imponieren sichtbare Muskelatrophien und, als Folge der Schwäche einzelner Muskelgruppen, gewisse typische Haltungs- und Bewegungsstörungen.

1.2. Lokalisation der Muskelveränderungen:
Bei allen 3 Krankheitsgruppen werden stammnahe Muskeln befallen, jedoch bevorzugen die verschiedenen Krankheiten meist ganz bestimmte, für den jeweiligen Typ charakteristische Muskelgruppen, in denen das Leiden seinen Anfang nimmt, z.B.

Gesicht und/oder Schultergürtel: Muskeldystrophie Typ Erb-Déjérine.

Schultergürtel ohne faziale Beteiligung: Fälle von deszendierender Gliedergürtelform der progressiven Muskeldystrophie; manchmal kongenitale, benigne, nichtprogrediente Myopathien.

Beckengürtel: Duchenne-Dystrophie, Muskeldystrophie Typ Becker, Fälle der aszendierenden Gliedergürteldys-

trophie und einige der milderen juvenilen Formen von spinaler Muskelatrophie. Auch bei den kongenitalen benignen Myopathien wird häufig eine Beckengürtelschwäche beschrieben.

Generalisiert: Gemeint ist damit der gleichzeitige Befall mehrerer Muskelgruppen wie z.B. Becken- und Schultergürtel zusammen mit Gesichtsmuskulatur, Augenmuskeln, Gaumensegel, Zunge und/oder den Muskeln des Stammes (Bauch-, Interkostalmuskulatur). Sehr häufig liegt auch bei solchen "generalisierten" Muskelschwächen der Schwerpunkt bei der Beckengürtelmuskulatur. Hierher gehören die Werdnig- Hoffmann-Krankheit, gewisse fortgeschrittene Fälle von progressiver Muskeldystrophie und sehr oft kongenitale, benigne, nicht-progrediente Myopathien. - Ist eine allgemeine Schwäche und Hypotonie angeboren oder manifestiert sie sich schon in der frühen Kindheit, dann spricht man vom "floppy-infant-Syndrom".

Vergleicht man nun die in Teil III der Arbeit beschriebenen Befunde mit diesem Schema, so ergibt sich, daß in allen Fällen eine generalisierte Muskelschwäche und Kraftlosigkeit angegeben wird, nur die Schwerpunkte liegen jeweils verschieden:

Fall 1: Oberarme und Musculus iliopsoas, leichte Pseudohypertrophie der Waden.
Fall 2: Beckengürtel und Beine. In den ersten beiden Lebensjahren allerdings starke Beteiligung von Bauch-, Interkostal-, Schultergürtel- und Gesichtsmuskeln.
Fall 3: Oberarme und Oberschenkel.
Fall 4: Beckengürtel.
Fall 5: Obere Extremitäten, Gaumensegel und Zunge.

Facit: Es ist praktisch nicht möglich, eine kongenitale, benigne, nicht-progrediente Myopathie allein aufgrund des Verteilungsmusters der Muskelschwäche von einer progressiven Muskeldystrophie oder einer spinalen

Muskelatrophie zu unterscheiden. Nur der Fall 5 paßt in dieser Hinsicht zu keiner der beiden Krankheitsgruppen, er wurde schließlich auch als "unklare Myopathie" diagnostiziert. Man braucht somit noch weitere Parameter für die klinische Diagnose. Sehr wichtig sind Aussagen über den Verlauf.

1.3. Das Fortschreiten der Krankheit:

Bezüglich Beginn und Progredienz bei den verschiedenen Typen der progressiven Muskeldystrophie und Formen der spinalen Muskelatrophie werden in der Literatur zwar recht präzise Angaben gemacht, zur Differentialdiagnose gegenüber den kongenitalen benignen Myopathien können sie aber oft nur in Fällen der malignen Duchenne-Dystrophie oder der infantilen Werdnig-Hoffmann-Atrophie verwendet werden: So kann der Beginn einer progressiven Muskeldystrophie so schleichend sein, daß sein Zeitpunkt nicht festzustellen ist, oder die Progredienz ist so langsam, daß sie zunächst gar nicht als solche erkannt wird. Andererseits gibt es erstens Fälle von kongenitalen, benignen, nicht-progressiven Myopathien, die keineswegs "kongenital" beginnen, sondern erst sehr viel später, (Manifestationsalter von über 30 Jahren sind bekannt, z.B. H.BONNETTE, 1974.) und deshalb wie Spätformen von Muskeldystrophien erscheinen. Zweitens verlaufen die Krankheiten durchaus nicht immer "benigne", z.B. in Fällen, in denen die Interkostalmuskeln besonders stark befallen sind, und die Kinder früh an Pneumonien sterben (SHAFIQ et.al. 1967; P.G. BARTH, 1975). Drittens gibt es auch Fälle, bei denen eine leichte allgemeine Verschlechterung beschrieben wird. - Wegen dieser diagnostischen Schwierigkeiten sind alle oben behandelten Fälle zur Muskelbiopsie gekommen, weil entweder eine Progredienz völlig fehlte bzw. sogar eine Besserung zu beobachten war, oder weil die Parameter "Erkrankungsbeginn" und"Muskelschwächeverteilung" nirgends richtig eingeordnet werden konnten.

Beispiele:
Fall 1: Versacht auf Muskeldystrophie wegen leichter Progredienz und Wadenhypertrophie. Nach der Verteilung der Muskelschwäche kämen in Frage:

a) Aszendierende Beckengürtelform Leyden-Moebius. Hier beobachtet man jedoch so gut wie nie Pseudohypertrophien der Unterschenkel, außerdem beginnt die Krankheit normalerweise kaum vor dem 5. bis 6. Lebensjahr. P.D. hatte jedoch schon seit frühester Kindheit eine allgemeine Muskelschwäche in Beinen und Armen. Leichte Progredienz erst seit etwa dem 19. Lebensjahr.

b) Form Becker der Duchenne-Dystrophie. Geht zwar mit Wadenhypertrophie einher, sonst gelten aber die gleichen Vorbehalte wie für den Typ Leyden-Moebius.
Fall 2: Verdacht auf eine spinalatrophische Form von Arthrogryposis multiplex congenita. Jedoch Besserung ab dem 2. Lebensjahr.
Fall 3: Generalisierte Muskelschwäche mit deutlicher Besserung nach krankengymnastischer Behandlung.
Fall 4: Zunächst Verdacht auf progressive Muskeldystrophie, dem Alter nach Duchenne-Form. Es wird aber keine Progredienz sondern eine deutliche Besserung des Zustandes beobachtet.
Fall 5: Neben "ungewöhnlichem" Verteilungsmuster der Muskelschwäche bemerkt man auch hier statt Progredienz eine Besserung.

1.4. Klinisch-neurologische Befunde:
a) Die Sensibilität ist bei allen 3 Krankheitsgruppen voll erhalten und kann somit hier nicht zur Differentialdiagnose herangezogen werden. Sie war in keiner der obigen Krankengeschichten gestört. Schmerzen traten nirgends auf. - Auch die
b) Muskeldehnungsreflexe können nicht zur Differentialdiagnose beitragen. Sie pflegen bei der Werdnig-Hoffmann-Atrophie völlig zu fehlen, sind bei der progressiven Muskeldystrophie je nach Ausmaß der Paresen abge-

schwächt bis fehlend, aber auch bei den kongenitalen, benignen, nicht-progressiven Myopathien kommen alle Varianten vor: von normal über abgeschwächt bis fehlend. - Untersuchungsbefunde bei den 5 Patienten: Fall 2: nicht erwähnt, Fälle 1 und 4: Sehnenreflexe normal, Fälle 3 und 5: Reflexe abgeschwächt.

c)Fäszikulationen kommen bei den zur Diskussion stehenden Krankheiten nur bei den spinalen Muskelatrophien vor und zwar fast immer. Sie waren in keinem der 5 Fälle zu beobachten.

d) Motorik: Bewegungsstörungen wie Schwierigkeiten beim Sitzen-, Stehen- und Gehenlernen, häufiges Hinfallen, Unvermögen Treppen zu steigen oder zu rennen, Watschel- und/oder Zehengang, positives Gower-Zeichen u.a. werden bei allen zur Diskussion stehenden Krankheitsgruppen beobachtet und hängen vom Verteilungsmuster der jeweils vorliegenden Muskelschwäche ab (Vergl. Punkt 2). - Differentialdiagnostisch ist vielleicht interessant, daß in den Krankengeschichten von Fällen mit kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien die Begriffe "Schluckstörung" (bei Säuglingen und Kleinkindern) sowie "mimische Schwäche" und "Ptosis" weitaus häufiger vorkommen, als bei progressiven Muskeldystrophien oder relativ "benignen" spinalen Muskelatrophien. Das gleiche gilt für den Begriff "floppy-infant-Syndrom". Betrachtet man unsere 5 Fälle, so waren da dreimal "floppy babies" (Fälle 2, 3 und 4), alle Patienten haben mit Verzögerung gehen und drei zu spät und schlecht sprechen gelernt (Fälle 1, 4 und 5). Eine mimische Schwäche kam dreimal vor (Fälle 2, 4 und 5) und einmal Trink- und Schluckbeschwerden als Säugling (Fall 5). Solche Bewegungsstörungen des Säuglings- und Kleinkindsalters im Zusammenhang mit spinaler Muskelatrophie oder progressiver Muskeldystrophie hätten Frühmanifestationen bedeutet, die bei diesen Krankheiten Zeichen eines malignen Verlaufs gewesen wären.

e) Bewußtseinslage, Intelligenz: Deutlich verminderte

Intelligenz zusammen mit einer der oben beschriebenen Muskelschwächen kann ein Hinweis auf das Vorliegen von progressiver Muskeldystrophie sein, denn rund ein Drittel aller muskeldystrophischen Kinder soll an Intelligenzdefekten leiden. - Die Störung kommt weder bei spinalen Muskelatrophien noch kongenitalen benignen Myopathien vor und wurde auch bei keinem der vorliegenden Fälle beobachtet.

1.5. Zusätzliche Symptomatik:

Daß die mehr oder weniger funktionsuntüchtige Muskulatur außer Bewegungsstörungen noch weitere Veränderungen verursacht, ist für die spinalen Muskelatrophien wie die progressiven Muskeldystrophien bekannt. Zu denken ist insbesondere an Skelettanomalien wie Porose, Lordose, Skoliose, Coxa valga, Arthrogryposis (bei Werdnig-Hoffmann-Krankheit), Spitzfuß usw. und an Muskelkontrakturen, die bei progressiven Muskeldystrophien relativ häufige Herzbeteiligung sowie Pseudohypertrophien, besonders der Waden, bei Kugelberg- Welander-Atrophien und den Duchenne- und Becker-Dystrophien. Die kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien zeigen zwar keine Herzfehler und nur sehr selten Pseudohypertrophien, dafür aber in besonders hohem Häufigkeitsgrad Kontrakturen und Skelettdeformitäten aller Stufen bis hin zur Arthrogryposis (letztere bei "central core disease" und "fibre-type-disproportion"). Es tauchen immer wieder die Begriffe "Klumpfuß", "Hohlfuß", "uni- oder bilaterale Hüftluxation" ("fibre-type-disproportion"!), "hoher Gaumen", "Gelenkkontrakturen" u.a. auf, und zwar angeborenerweise. - Diese Komplikationen kommen also bei allen drei Krankheitsgruppen vor. Die Tatsache, daß sie gerade bei kongenitalen benignen Myopathien gehäuft sind, sollte Anlaß sein, bei der Kombination "Muskelschwäche plus Skelettabnormalitäten und/ oder Kontrakturen" eine solche Myopathie zumindest in Betracht zu ziehen. Dasselbe gilt für ständig rezidivierende Infektionen der Luftwege bei "hypotonen" Säug-

lingen und Kleinkindern, die z.B. bei "nemaline myopathy" überwiegend zum Krankheitsbild gehören. Hier ist die Abgrenzung gegenüber der Werdnig-Hoffmann-Krankheit wichtig.

In unseren Krankengeschichten sind im wesentlichen folgende zusätzliche Symptome bekannt geworden: Arthrogryposis kombiniert mit Turmschädel, Gesichtsskoliose, Kiefergelenksankylose, Skoliose der Wirbelsäule und Muskelkontrakturen (Fall 2); hoher Gaumen (Fälle 1, 2, 5); Lordose (Fall 5); Spitzfuß (Fälle 2, 4); Spina bifida bei L 5 (Fall 4); Osteoporose (Fälle 2, 5); Wadenpseudohypertrophie (Fall 1) und rezidivierende Luftwegsinfektionen (Fälle 2, 5).

Mittels der bisher angeführten Punkte wird es häufig möglich sein, den Verdacht auf das Vorliegen einer der kongenitalen Myopathien zu äußern. Zur endgültigen Diagnose braucht man jedoch noch Hilfsuntersuchungen wie Enzymdiagnostik, Elektromyogramm und Muskelbiopsie.

1.6. Die Enzymdiagnostik ermöglicht es in vielen Fällen, eine progressive Muskeldystrophie von den anderen beiden Krankheitsgruppen diagnostisch abzugrenzen. Ich möchte mich hier auf das "Leitenzym" beschränken, die Kreatin-Phospho-Kinase (CPK) im Serum, die bei der Duchenne-Dystrophie stets drastisch und der Becker-Dystrophie relativ stark erhöht ist. Auch die anderen Dystrophieformen zeigen CPK-Erhöhungen, - wenn auch meist geringfügiger, - während diese Erscheinung bei den spinalen Muskelatrophien und kongenitalen benignen Myopathien fast immer fehlt oder sehr geringgradig ist. In den vorliegenden Befunden war die SCPK in keinem Fall erhöht.

1.7. Elektromyogramm (EMG).
Hier werden gewöhnlich die Begriffe "Denervierungs-EMG" und"Myopathie-Muster" verwendet. Hauptkriterien:
a) Denervierungs-EMG: Kein volles Interferenzmuster auch bei maximaler Kraftentfaltung; die Einzelpotentiale dauern länger, ihre Amplitude ist höher als normal und

sie laufen gehäuft polyphasisch ab. Es treten Spontanaktivitäten auf, die Nervenleitgeschwindigkeiten sind entsprechend der Anzahl vorhandener dünnkalibriger Fasern verzögert, die Territorien der Einheitspotentiale verbreitert.

b) Myopathie-EMG mit vollem Interferenzmuster auch bei geringer Kraftentfaltung und Einzelpotentialen mit verkürzter Dauer, verkleinerten Amplituden sowie polyphasischen Abläufen. Außerdem fehlen Fibrillieren, Faszikulieren und vergrößerte motorische Einheiten. Nervenleitgeschwindigkeit normal.

Bei den kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien allerdings liegen die Verhältnisse nicht so einfach: Das EMG ist sehr oft "mild myopathisch", häufig ganz normal, und nicht selten findet man auch denervierungsverdächtige Zeichen. Nicht ohne Grund werden denn auch die obigen "Pauschalbezeichnungen" für einen EMG-Befund in den letzten Jahren immer häufiger kritisiert (z.B. W.K. ENGEL, 1975; H.C. HOPF und H.P. LUDIN, 1971; W.G. BRADLEY und M. JENKISON, 1973), besonders die Aussage "myopathisch" im Sinne von "nicht neurogen". Trotzdem habe ich in meiner Arbeit diese Begriffe verwendet, da einmal bei allen drei Krankheitsgruppen die ätiologische Klärung noch in vollem Gange ist und auch, weil in den hier beschriebenen Fällen das EMG nach den "alten", bisher gültigen Kriterien ausgewertet wurde.

Fall 1: Myopathiebild;
Fall 2: Bis zum Alter von 2 Jahren fraglich Denervierungs-EMG, ab dann Normalbefund;
Fall 3: EMG normal;
Fall 4: Dystrophie-Muster;
Fall 5: Myopathie-Verdacht.

1.8. Genetische Aspekte sind aus vielen Gründen oft nicht oder nur verdachtsweise zu erhalten. Hat man aber sichere Angaben zur Verfügung, so können sie bei der Differentialdiagnose der drei Krankheitsgruppen sehr

wichtig sein. Es würde zu weit führen, im Rahmen dieser Arbeit große Stammbaumforschungen zu betreiben, - für die kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien sind die Erbgänge auch noch längst nicht völlig erforscht (es werden sporadische, autosomal-rezessive und autosomal-dominante Fälle beschrieben). Ich will mich daher auf die drei Fälle beschränken, in denen hier Aussagen über eine mögliche Vererbung vorliegen.

Fall 2: Bruder und Schwester, beide zunächst im Verdacht einer Arthrogryposis multiplex, spinalatrophische Form. - Da beim Bruder die Diagnose "multicore disease" gestellt werden konnte und gleichzeitig bei beiden - klinisch gesunden - Eltern die Erbanlage für diese Krankheit entdeckt wurde, wird jetzt mit Sicherheit angenommen, daß auch die Schwester an der prognostisch günstigeren kongenitalen Myopathie leidet.

Fall 3: Klinisch gesunde Eltern; 3 Söhne, die an einer Fasertypendisproportion leiden. Da weder die Eltern untersucht wurden, noch Angaben über Myopathien im grösseren Familienkreis vorliegen, kann man hier, - übereinstimmend mit der Literatur, - lediglich feststellen, daß die Krankheit offenbar erblich, der Erbgang jedoch noch unbekannt ist.

Fall 5: Die Mutter des Jungen ("nemaline myopathy") zeigt im EMG ein Myopathie-Muster. Da in der Krankengeschichte weder der Vater noch die übrige Familie erwähnt wird, läßt sich damit zwar noch keine eindeutige erbbiologische Aussage machen. Der Befund ist jedoch interessant, da er dazu beitragen kann, die bisherige Annahme zu bestärken, "nemaline myopathy" werde durch ein autosomal-dominantes Gen übertragen, das von so unterschiedlicher Expressivität ist, daß auch klinisch nicht manifeste Fälle vorkommen.

Z u s a m m e n f a s s e n d läßt sich feststellen, daß es sehr oft höchst schwierig, wenn nicht gar unmöglich ist, die drei Krankheitsgruppen allein aufgrund klinischer Daten und Befunde, d.h. ohne Muskelbiopsie, zu erkennen und voneinander zu differenzieren. Das gilt besonders für die kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien, deren Nachweis zudem meist an die elektronenmikroskopische Untersuchung gekoppelt ist.

2. Morphologische Differentialdiagnose der Muskelkrankheiten im Kindesalter.

In zunehmendem Maße wird beim Verdacht auf das Vorliegen einer Muskelerkrankung eine Muskelgewebsprobe entnommen und das Material anschließend licht- und elektronenmikroskopisch untersucht. Es ist dies die einzige Methode, um die kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien zu erkennen, sie erstens von infantilen spinalen Muskelatrophien oder progressiven Muskeldystrophien abzugrenzen und zweitens auch untereinander zu unterscheiden. Das gilt gleichfalls für die in dieser Arbeit besprochenen Fälle: Sie waren klinisch alle als Myopathien diagnostiziert worden, - welche Art von Muskelerkrankung aber jeweils vorlag, konnte letztlich nur mit dem Mikroskop geklärt werden.

2.1. Differentialdiagnose gegenüber progressiver Muskeldystrophie:

2.1.1. Lichtmikroskopie:

Die sehr frühen Stadien der progressiven Muskeldystrophie zeigen als Hauptbefund meist nur Kaliberschwankungen der Muskelfaserquerschnitte. Neben Fasern von normaler Größe findet man verkleinerte und/oder vergrößerte Fasern, die unregelmäßig verteilt sind. In dieser Phase ist es schwierig, wenn nicht oft unmöglich, eine progressive Muskeldystrophie histologisch von den kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien zu unterscheiden. Die letzteren behalten jedoch gewissermaßen "zeitlebens" diese lichtmikroskopische Erscheinungsform, während bei den Muskeldystrophien recht

schnell zusätzliche Veränderungen auftreten, welche die Differentialdiagnose erleichtern. Es handelt sich hier ja um einen kontinuierlichen Prozeß mit Faserdegenerationen und fortlaufendem Zellverlust, der schließlich zum Umbau des ganzen Muskels führt. Ausdruck der Degeneration sind einmal Muskelfaseratrophien in allen Stadien, angefangen mit einfachen Größenreduktionen bei erhaltenem Fibrillenmuster, fortschreitend über Störungen der Querstreifung, degenerativ veränderte Organellen bis hin zur nekrotischen Faser, die völlig homogen wirkt und von phagozytierenden Zellen abgebaut wird. Zum anderen beobachtet man Faseraufspaltungen, zentralständige Zellkerne und kleine basophile Zellen, die oft in Gruppen vorkommen und Faserregenerationen darstellen. Ihre Anzahl nimmt im gleichen Maße ab, wie die Krankheit fortschreitet. Zeichen des Umbaus sind Proliferation von Endo- und Perimysium und schließlich Ersatz von untergegangenen Muskelfasern durch Binde- und Fettgewebe. - Damit bieten die progressiven Muskeldystrophien unter dem Mikroskop ein "buntes" Bild, in dem degenerative und regenerative Veränderungen sowie bindegewebiger und fettiger Umbau nebeneinander vorkommen. Allerdings kann je nach Dystrophietyp die eine oder andere der genannten Erscheinungen im Gesamtbild entweder überwiegen oder aber fehlen(DUBOWITZ und BROOKE, 1973). So mag unter Umständen die Differentialdiagnose einer Gliedergürtelform (Typ Leyden-Moebius) gegenüber den kongenitalen, benignen Myopathien Schwierigkeiten machen, weil es darunter Fälle gibt, in denen die Fibrose fast oder völlig fehlt und überwiegend erhebliche Kaliberschwankungen mit extrem vergrößerten Fasern zu sehen sind, sowie Faseraufsplitterungen und eine große Anzahl zentral gelegener Zellkerne. Faserzerfall und Nekrosen dürften aber auch hier meist kaum fehlen.

Demgegenüber verhalten sich die kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien recht uncharakteristisch. Manchmal scheint die Übersicht über ein Biopsie-Präparat

sogar einen völlig normalen Muskel zu zeigen, denn das jeweilige Substrat der Erkrankung liegt ja in der Ultrastruktur der einzelnen Muskelfaser. Häufig werden jedoch ausgeprägte Variationen der Faserquerschnittsgrößen beschrieben, - in den meisten Fällen das einzige außergewöhnliche Merkmal, - und damit der Verdacht auf das Frühstadium einer progressiven Muskeldystrophie gelenkt. Die Differentialdiagnose wird dann besonders schwierig, wenn sich - wie das gelegentlich vorkommt - noch zusätzliche Merkmale finden, die auch zum Bild einer Muskeldystrophie gehören könnten, wie Faseraufspaltungen, zentral gelegene Zellkerne, Phagozytosen, leichte Bindegewebsproliferation oder atrophische Fasern in unregelmäßiger Verteilung. - Die Untersuchung unter dem Elektronenmikroskop wird in all diesen Fällen unerläßlich sein.

2.1.2. Elektronenmikroskopie:

Auch hier gilt, was schon für das Lichtmikroskop gesagt wurde: Die Differentialdiagnose gegenüber dem Spätstadium einer progressiven Muskeldystrophie ist relativ leicht-, gegenüber dem Frühstadium aber nur dann möglich, wenn die für die kongenitalen, benignen, nichtprogredienten Myopathien typischen Strukturmerkmale beobachtet werden können, und zwar in größerer Anzahl: Bestimmte charakteristische, herdförmige Veränderungen oder Materialeinlagerungen innerhalb der einzelnen Muskelfasern, von denen ich hier einige, die in den eigenen Fällen vorkommen, kurz beschreiben möchte.

Central cores sind Muskelfaserzonen, in denen Mitochondrien fast ganz, meist völlig, fehlen, und das Fibrillenmuster verändert ist. Die Myofibrillen erscheinen zusammengerückt, manchmal kann man noch I- und A-Filamente nebeneinander unterscheiden (strukturierte cores), meist herrscht völlige Desintegration (unstrukturierte cores), DUBOWITZ und BROOKE, 1973. Sarkoplasma sowie Glykogen sind vermindert. Die Z-Streifen liegen unregelmäßig, in Zick-Zack-Linie (sog. "streaming") ange-

ordnet oder sind völlig unterbrochen. Ihr Material ist dann homogen und elektronenmikroskopisch von mittlerer Dichte. Das Sarkolemm scheint praktisch nie betroffen zu sein, was das oft normale EMG und das Fehlen von Bindegewebsproliferationen bei central core disease erklären könnte. Core-Zonen sind im Querschnitt relativ scharf begrenzt, rundlich, von unterschiedlicher Größe (bis zu einem halben Faserdurchmesser) und können auf ihre intakte Umgebung einen verdrängenden Einfluß ausüben. Sie sind dann oft praktisch nicht von targets (s.u.) zu unterscheiden. Im Längsschnitt nehmen sie fast die ganze Muskelfaserlänge ein. Ihre Verteilung variiert erheblich, sowohl was die einzelne Muskelfaser betrifft (zentral, exzentrisch, einzeln oder zwei und mehr), wie auch die Anzahl der befallenen Fasern. All dies kann von Patient zu Patient und sogar von Muskel zu Muskel bei ein und demselben Patienten erheblich schwanken. - Für die
Läsionen bei "multicore disease" gilt im Prinzip das für die central cores Gesagte. Sie scheinen sich von ihnen hauptsächlich in ihrer Längsausdehnung zu unterscheiden, die bei den "multicores" nur einen Bruchteil der Gesamtfaserlänge ausmacht. Außerdem sind sie im Querschnitt meist viel kleiner als central cores, erscheinen nicht immer rundlich und kommen in viel grösserer Anzahl je Muskelfaser vor. - Bei
rod bodies (rod like bodies, nemaline Strukturen) handelt es sich lichtmikroskopisch um Granula, gerade oder gewundene Stäbchen in den Muskelfasern. Sie sind etwa 1 µ breit und 1 bis 7 µ lang. Elektronenmikroskopisch liegen sie häufig in der Nähe des Sarkolemms, - aber auch zentral, - meist in einem Z-Streifen-Bereich. Wahrscheinlich bestehen sie aus anormalem Z-Streifenmaterial oder einer Proteinkomponente des Z-Streifens (10 S-Komponente ?), denn sie verhalten sich färberisch wie dieser, haben die gleichen Kontrastierungseigenschaften und weisen eine konstante Periodi-

zität auf: Engmaschige Streifung parallel zur rod-Längsachse, jeweils an den Enden feine Filamente, die ebenfalls parallel zur Längsachse ausstrahlen. In der Nähe von rod bodies beobachtet man sehr oft "streaming" des Z-Streifens. - Wahrscheinlich entstehen die rod bodies durch überschießende Bildung von Z-Band ähnlichem Material als Reaktion auf verschiedene pathogenetische Einflüsse auf die Muskelfaser. Die Zahl der Stäbchen in den Muskelzellen variiert erheblich von Ort zu Ort sogar im einzelnen Muskel. Dasselbe gilt für ihre Form: Man nimmt an, daß es sich um verschiedene Bildungsstadien handelt.

Die genannten Veränderungen sind je für sich nicht spezifisch und können noch bei anderen Erkrankungen beobachtet werden, darunter auch bei progressiver Muskeldystrophie und spinaler Muskelatrophie. Es gibt außerdem Fälle, in denen sie nebeneinander im selben Muskel vorkommen. Eine "central core disease", "multicore disease" oder "nemaline myopathy" darf man daher nur annehmen, wenn die jeweils typischen Erscheinungen in einer großen Zahl von Muskelfasern auftreten, wenn die Myopathie nicht bzw. kaum progredient ist und keine andere definierte Krankheit vorliegt. Für die Differentialdiagnose gegenüber progressiver Muskeldystrophie bedeutet das: Liegt das Frühstadium einer Muskeldystrophie vor, so sieht man, falls "cores" oder "rod bodies" vorhanden sind, diese nur vereinzelt, während im Falle einer kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathie eventuelle Faserdegenerationen oder Umbau zurücktreten hinter der Zahl der Muskelfasern, die in der beschriebenen Art verändert sind.

2.2. Differentialdiagnose gegenüber infantiler und juveniler spinaler Muskelatrophie:

2.2.1. Lichtmikroskopie:

Liegt das "klassische" Bild einer infantilen spinalen Muskelatrophie Werdnig-Hoffmann vor, ist die histolo-

gische Diagnose relativ einfach: Die kleinen, abgerundeten, atrophischen Muskelfasern sind nicht, wie normalerweise bei den kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien, willkürlich verteilt, sondern liegen in großen Feldern zusammen; oft besteht sogar ein ganzer Faszikel aus solchen Zellen. Dazwischen eingesprengt finden sich riesige, bis auf das 3- bis 4-fache der Norm vergrößerte, hypertrophierte Fasern. Gelegentlich sieht man auch Fibrosen, die dann jedoch hauptsächlich das die Faszikel umgebende Bindegewebe betreffen und weniger das Endomysium, welches bei den "primären" Myopathien überwiegend proliferiert. Degenerationserscheinungen wie Fasernekrosen, aufgezweigte Fasern und Phagozytosen fehlen oder sind zumindest äußerst selten. Daß nicht immer ein so eindeutiger Befund vorkommt, liegt einmal daran, daß bei der Werdnig-Hoffmann-Krankheit ausgeprägte Unterschiede im Ausmaß der Atrophien bestehen. Sie variieren von Patient zu Patient, von Muskel zu Muskel, sogar von Ort zu Ort innerhalb eines einzigen Muskels, und so kann man durchaus gelegentlich eine Gewebsprobe vor sich haben, in der nur kleine Gruppen atrophischer Fasern zu sehen sind. Das wiederum ist aber auch bei kongenitalen, benignen Myopathien möglich. - Andererseits gibt es Formen von juvenilen spinalen Muskelatrophien (KUGELBERG-WELANDER), welche ein wesentlich "ruhigeres" Bild als die Werdnig-Hoffmann-Atrophie bieten und häufig "myopathisch" wirken: Die nicht so konstant atrophischen Fasern liegen nur in kleinen Gruppen zusammen, hypertrophische Muskelfasern sind lediglich leicht vergrössert, man findet häufiger zentral liegende Kerne oder Degenerationserscheinungen. In diesen Fällen kann auch hier letztlich nur das Elektronenmikroskop entscheiden, indem es für die gutartigen kongenitalen Myopathien kennzeichnende Strukturveränderungen aufdeckt.

2.2.2. Elektronenmikroskopie:

Obwohl die verkleinerten Muskelfasern bei den spinalen

Muskelatrophien ihre Feinstruktur sehr lange beibehalten (allenfalls Z-Band "streaming" wird beobachtet), kann man sie doch als atrophische Fasern identifizieren: Die Anzahl der Fibrillen je Zelle ist verringert, die einzelnen Filamente sind zum Teil dünner als gewöhnlich. Zwischen den - unter Beibehaltung ihrer Anordnung - "zusammengerückten" Fibrillen ist das Zytoplasma relativ vermehrt mit erweitertem sarkoplasmatischem Retikulum. Bei erhaltener Plasmamembran wird die Basalmembran schließlich wellig. Relative Kernvermehrung. Dagegen sind die hypoplastischen Fasern der kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien ganz einfach "zu kleine Muskelzellen", die sonst keine Veränderungen aufweisen. - Da jedoch bei den gutartigen Myopathien ebenfalls eindeutig atrophische Fasern vorkommen können, hängt deren Diagnose und damit die Unterscheidung von den infantilen und juvenilen spinalen Muskelatrophien vom Vorhandensein der typischen herdförmigen, pathologischen Veränderungen innerhalb einer genügend großen Anzahl von Muskelfasern ab. An dieser Stelle muß noch dem sog. target-Phänomen Aufmerksamkeit geschenkt werden, das spezifisch für eine neurogene Läsion ist, sich im Muskelfaserquerschnitt aber oft kaum von den "cores" unterscheiden läßt:

Die typische target-Faser weist submikroskopisch herdförmige Veränderungen auf, die im Querschnitt rund sind und von unterschiedlicher Größe. Im Gegensatz zum core-Phänomen aber, das zweischichtig ist, (innen die beschriebene unstrukturierte core-Region, außen normales Fibrillenmuster), zeigen die targets den Aufbau einer dreischichtigen Kokarde, bestehend aus Zentralzone, Intermediär- und Außenzone. Die zentrale Zone entspricht unter dem Elektronenmikroskop genau einem unstrukturierten core, mit dicht gepackten, nicht mehr zu Fibrillen geordneten Myofilamenten, Abwesenheit von Mitochondrien, kaum mehr vorhandenem sarkoplasmatischem

Retikulum und eingesprengten Massen von wahrscheinlich abnormalem Z-Streifenmaterial. Ohne eine besondere Membran zu besitzen, ist diese Zone scharf von der Mittelschicht abgesetzt. Hier sind die Myofibrillen zwar noch intakt, jedoch beobachtet man Z-Band "streaming", das sich nach der Zentralzone zu bis hin zur völligen Desintegration intensiviert. Das sarkotubuläre System erscheint erweitert und "ungeordnet", Glykogen und Mitochondrien gegenüber der Norm gehäuft. Die Außenzone besteht aus unverändertem Muskelfasermaterial. In der Längsausdehnung sind die targets recht unterschiedlich: Manche nehmen fast Muskelfaserlänge ein, andere sind nur etwa 30 μ lang. Targets können einzeln sowie multipel vorkommen und zwar stark überwiegend in Typ I Fasern, wo sie hypertrophierte den normalen vorziehen und in atrophierten Muskelfasern eher selten sind. Sie gelten als spezifisch für die neurogene Schädigung einer Muskelfaser (Reinnervationszeichen?), können schon erscheinen, bevor irgendwelche Atrophiezeichen beobachtet werden und kommen bei eindeutig "primären" Myopathien nicht vor. - Von den cores unterscheiden sich die targets also lediglich durch die vorhandene Intermediärzone, die - morphologisch gesehen - keine Spezifität hat, obwohl allein ihr Vorhandensein den neuralen Ursprung eines Muskelschadens klar beweist.

Die Entscheidung, ob man ein core- oder target-Phänomen vor sich hat, ist deshalb oft so schwierig, weil erstens die Intermediärzone eines targets derart dünn sein kann, daß sie nicht eindeutig als solche zu erkennen ist. Zum anderen mag die erwähnte verdrängende Kraft eines cores auf seine Umgebung diese gelegentlich so "verschieben", bis sie wie die Mittelschicht eines targets wirkt. Für die cores hat sich daher auch das Synonym targetoid eingebürgert. - Die große Ähnlichkeit, die beide ultrastrukturelle Veränderungen miteinander haben, läßt jedenfalls nicht verwundern, daß recht

unterschiedliche Vermutungen darüber herrschen, ob die cores einer neurogenen oder "primär" myogenen Störung zuzuschreiben seien. Für "neurogen" spricht, daß in Neuropathien cores neben targets vorkommen und wie diese Typ I Muskelfasern bevorzugen. Sie könnten als target-Vorstufen angesehen werden (RESNICK und W.K. ENGEL,1969). Primär myogener Ursprung wird z.B. von A.G. ENGEL, GOMEZ und GROOVER, 1975, angenommen, da bei den cores über die ganze Ausdehnung hinweg Mitochondrien fehlen, während das bei den targets nicht der Fall ist. Außerdem kommen letztere bei den "primären" Myopathien nicht vor. Abschließend kann man wohl sagen, daß core-(targetoid) Phänomene auf eine Myopathie zwar hinweisen, eine solche aber nur dann beweisen, wenn sie in großer Zahl auftreten.

3. Differentialdiagnostische Bewertung der Muskelveränderungen in den eigenen Fällen.

3.1. Abgrenzung gegenüber progressiver Muskeldystrophie und spinaler Muskelatrophie.

Im Fall 1 fehlen Faserdegenerationen, Nekrosen und Umbau des Muskels, wodurch die Verdachtsdiagnose "progressive Muskeldystrophie, Beckengürtelform", zumindest zweifelhaft wird (der 24-jährige Patient leidet schon seit frühester Kindheit an allgemeiner Muskelschwäche). Auch eine spinale Muskelatrophie kann ausgeschlossen werden, denn eindeutig atrophische Fasern sind ebenfalls nicht vorhanden. Die Semi- und Ultradünnschnitte bringen Klarheit: Bereits in den Semidünnschnitten fallen in vielen Muskelfasern zahlreiche helle, scharf begrenzte Flecke auf. Unter dem Elektronenmikroskop zeigen sich die auch hier scharf begrenzten Regionen als "multicores", wie sie oben beschrieben wurden: Stellen mit Auflösung von Z-Streifen und Myofibrillenmuster, wobei Reste von Z-Streifen häufig die Herde umgeben, sie gleichsam einrahmen, und so die verdrängende Wirkung dieser Bereiche verdeutlichen. Über die Hälfte aller Muskelfasern ist befallen. Target-Fasern werden nicht beobachtet.

Fall 2 (2 Jahre alt) war mit der Diagnose "Pterygoarthromyodysplasie, ROSSI, seit Geburt" zur Muskelbiopsie gekommen. Das Ergebnis spricht ebenfalls weder für eine progressive Muskeldystrophie, noch für eine maligne spinale Muskelatrophie. (Ein Frühstadium kann nach 2-jähriger schwerer Krankheit sowieso ausgeschlossen werden.) Die Paraffinschnitte zeigen lediglich eine hohe Variabilität der Faserquerschnittsgrößen und viele zentral liegende Kerne neben den Sarkolemmkernen. Weder Plasmazerfallsvorgänge noch Entzündungszellen, bindegewebiger oder lipomatöser Umbau sind zu erkennen. Im Semidünnschnitt fallen wieder, wie im Fall 1, unregelmäßig verteilte helle Zonen in sehr vielen Muskelfasern auf. Auch sie werden mit dem Elektronenmikroskop als "multicores" erkannt. Anzeichen eines dystrophischen Prozesses oder gehäufte Faseratrophien lassen sich elektronenmikroskopisch ebenfalls nicht feststellen.

Fälle von benignen, nicht-progredienten Myopathien mit proximal betonter Muskelschwäche bei gleichzeitig multifokalen Degenerationsherden in einer großen Anzahl von Muskelfasern sind bisher 3-mal beschrieben worden: A.G. ENGEL, GOMEZ und GROOVER nahmen 1971 als erste bei 2 Patienten eine Muskelerkrankung an, die sich auf Grund des klinischen Bildes zusammen mit dem entsprechenden Biopsiebefund und dem Mangel an einer bekannten Ätiologie von anderen Myopathien abgrenzen läßt, und nannten sie "multicore disease". BONETTE, ROELOFS und OLSON berichteten 1974 über einen ähnlichen Fall, der sich zwar erst im Alter von 33 Jahren manifestierte und eine leichte Progredienz zeigte, wegen des Muskelbefundes jedoch ebenfalls als "multicore disease" bezeichnet wurde. - Unsere eigenen Fälle haben licht- und elektronenmikroskopisch eine so auffallende Ähnlichkeit mit den bisher beschriebenen, daß man auch bei ihnen eine solche Myopathie annehmen muß. Zudem ist auch hier eine Ätiologie unbekannt, und die klinischen Bilder passen ebenfalls zum genannten Krankheitsbild: Kongenitale,

benigne, proximal betonte Myopathien, ein Fall leicht progredient, in einem Fall eine "positive Familienanamnese", wie bei einem der Patienten von ENGEL et al. Im Fall 3 fallen lichtmikroskopisch ebenfalls nur Kaliberschwankungen der Faserquerschnitte auf, wobei zahlreiche kleine Muskelfasern unregelmäßig, d.h. nicht gruppen- oder felderförmig, zwischen normal große oder leicht hypertrophierte Fasern eingestreut sind. Gewebe- und Zellveränderungen, wie sie als typisch für eine progressive Muskeldystrophie oder eine spinale Muskelatrophie beschrieben wurden, fehlen. Im Licht- und Elektronenmikroskop sieht man, daß die kleinen Fasern vermehrt Fettvakuolen enthalten, sie zeigen kleinere und locker gelagerte Myofibrillen und Zunahme des interfibrillären Sarkoplasmas. Im wesentlichen handelt es sich offensichtlich um hypoplastische Muskelfasern mit intaktem Sarkolemm ohne Invaginationen. Eine relative Kernvermehrung läßt sich nicht nachweisen, herdförmige Veränderungen oder Fremdmaterialeinlagerungen in den einzelnen Muskelzellen fehlen. - Es lassen sich also letztlich nur normal große Muskelfasern von verkleinerten Fasern unterscheiden. Da die letzteren sich aber durchweg anders anfärben, unregelmäßiger im Querschnitt sind und mehr Vakuolen enthalten als die normalen Fasern, und da sie zudem völlig willkürlich verteilt sind, liegt die Vermutung nahe, daß hier eine der beiden Muskelfasertypen - weiß bzw. rot, hypoplastisch - die andere normal entwickelt, bzw. zum Teil hypertrophisch ist. Für Fall 4 gilt das gleiche wie für Fall 3: Unter dem Lichtmikroskop sieht man lediglich erhebliche Variationen der Faserquerschnittsgrößen, wobei wieder die kleinen Fasern unregelmäßig verteilt sind, scharfkantig polygonale Umrisse zeigen und sich in der HE-Färbung anders als die normal großen oder hypertrophierten Muskelfasern verhalten. Vermehrt Vakuolen sind ebenfalls vorhanden, diesmal jedoch in den größeren Fasern. Elektronenmikroskopisch fallen keine weiteren Veränderungen

auf. - Auch hier kann man annehmen, daß es sich bei den unterschiedlich großen Faserquerschnitten um je eine der beiden Muskelfasertypen handelt. Diese Tatsache unterstützt gleichzeitig die morphologische Abgrenzung gegenüber einer progressiven Muskeldystrophie oder spinalen Muskelatrophie, denn bei jenen Krankheitsgruppen sind stets beide Fasertypen gleichmäßig betroffen. Ein selektiver Befall weißer bzw. roter Muskelfasern kommt dort nicht vor. Davon abgesehen fehlen aber auch im vorliegenden Fall sämtliche Muskelzellveränderungen, die für diese beiden Krankheiten typisch sind. Das Vorliegen einer progressiven Muskeldystrophie oder spinalen Muskelatrophie kann damit - wie im Fall 3 - ausgeschlossen werden.

Mit großer Wahrscheinlichkeit haben wir im Fall 3 wie 4 Vertreter von sogenannten "strukturlosen kongenitalen Myopathien" vor uns, wie sie von DUBOWITZ und BROOKE 1973 als "fibre type disproportion" beschrieben wurden und von KINOSHITA et al. 1975 als "familial type I fibre atrophy". Sowohl in der Morphologie herrscht Übereinstimmung (selektive Atrophie bzw. Hypotrophie bzw. Hypoplasie eines Fasertyps, keinerlei weitere Veränderungen), wie auch im klinischen Bild: Angeborene, generalisierte, proximal betonte, unterschiedlich stark ausgeprägte Muskelschwäche; zarte Kinder mit langen, schmalen Gesichtern; nach dem zweiten Lebensjahr nie Progredienz, sondern meist eine deutliche Besserung. - Die Ätiologie ist auch hier noch unbekannt.

Fall 5. Die Paraffinschnitte zeigen außer feinen Granula, die in der HE-Färbung hin und wieder sichtbar werden, keinerlei Veränderungen des Muskels. In den Semidünnschnitten werden diese Körnchen deutlicher: Es handelt sich um granuläre Einlagerungen, die gelegentlich auch die Form kurzer Stäbchen haben und locker verteilt oder in dichten Gruppen den Faserquerschnitt erfüllen. Außerdem sieht man jetzt leichte bis mittlere Variationen der Querschnittsgrößen und einige mäßig bis

erheblich verkleinerte Muskelfasern in unregelmäßiger Verteilung. Da keine felderförmigen Faseratrophien nachzuweisen sind, liegt offensichtlich keine maligne infantile spinale Muskelatrophie vor, und weil das Kind erst 2 Monate alt ist, kann das Frühstadium einer progressiven Muskeldystrophie ausgeschlossen werden. Dies gelingt auch mit Hilfe des Elektronenmikroskops, das die granulären Einschlüsse einwandfrei als "rod bodies" identifizieren kann: Parak ristallin angeordnete Filamente, scharf gegen das Sarkoplasma abgegrenzt, manchmal Beziehung zu Z-Streifen. Sie kommen in etwa einem Drittel aller Muskelfasern vor, in normal großen genauso, wie in den verkleinerten. Andere Veränderungen können nicht festgestellt werden, vor allem keine Zeichen eines Faserstrukturzerfalls. Das Myofibrillenmuster ist überall, auch in den kleinen Fasern, voll erhalten.

Rod bodies (nemaline Strukturen) waren erstmals von SHY et al. 1963 bei einem 4-jährigen Mädchen beschrieben worden, das an einer kongenitalen, nicht-progredienten, proximal betonten Myopathie litt. Die Krankheit wurde damals "nemaline myopathy" genannt. - Seither sind über 20 solcher Fälle bekannt geworden, teils leicht bis subklinisch verlaufend, teils schwer mit generalisierter Muskelschwäche. Meistens familiär gehäuft, vereinzelt auch sporadisch auftretend. (Es wird ein dominantes Gen mit variabler klinischer Expressivität angenommen.)

Daneben gibt es inzwischen jedoch auch viele Autoren, die nemaline Strukturen als "Nebenbefund" bei anderen Erkrankungen beobachtet haben: Z.B. bei progressiver Muskeldystrophie, Neuromyopathie (JERUSALEM et al., 1971), Dermatomyositis (JERUSALEM et al., 1971; W.K. ENGEL, 1967), Lupus erythematodes (REWCASTLE et al., 1965), Sjögren-Syndrom und Muskelkrämpfen (W.K. ENGEL, 1967), hypothyreotischer Myopathie (GODET-GUILLAIN und FARDEAU, 1970), Polymyositis im Kindesalter (CAPE et al., 1970), Adie-Syndrom (HARRIMAN und GARLAND, 1968), Chloroquin-Myopathie (REWCASTLE et al., 1965) und tier-

experimentell nach Tenotomie (RESNICK et al., 1968; SHAFIQ et al., 1969). DAHL et al. fanden nemaline Strukturen bei Myopathien mit offensichtlich neurogenem Charakter, und AFIFI et al., 1975, rod bodies zusammen mit central cores in ein und demselben Muskel. JERUSALEM et al., 1971, sprechen deshalb auch von "sekundären myofibrillären Anomalien im Rahmen anderer Krankheitsprozesse" und betonen nochmals nachdrücklich, daß die nemaline Strukturen diagnostisch grundsätzlich unspezifisch seien. Darüber hinaus vertreten sie die Meinung, daß man auch in solchen Fällen die bisher als "nemaline myopathy" ("rod disease", "rod myopathy") bezeichnet wurden, nicht mehr von einem eigenständigen Krankheitsbild sprechen sollte. Sie schlagen den Begriff der "gutartigen, kongenitalen Myopathie mit nemaline Strukturen" vor, - und eine solche haben wir auch bei unserem Fall 5, sowohl im Hinblick auf das klinische Bild, wie auf den morphologischen Befund.

3.2. Morphologischer Vergleich der Fälle untereinander.
Trotz der geringen Anzahl von nur 5 Fällen, und obwohl 3 verschieden benannte Krankheiten vorliegen, fällt beim morphologischen Vergleich der Fälle untereinander eine überraschend weitgehende Übereinstimmung auf: Bei allen 5 Befunden wird in der lichtmikroskopischen Übersicht eine über die Norm hinausgehende Variabilität der Faserquerschnittsgrößen beschrieben, wobei die Verteilung eine unregelmäßige, willkürliche ist. Die überwiegende Anzahl der Querschnittsgrößen liegt, - obwohl unterschiedlich im Kaliber, - noch innerhalb der Norm. Unter den "zu kleinen" Fasern sind in 4 Fällen (2,3,4,5) einige atrophische zu finden, jedoch nur in sehr geringer Anzahl und nie in Gruppen oder Feldern zusammengelagert. Hypertrophierte Fasern werden ebenfalls bei 4 Biopsien (1,2,3,4) erwähnt, desgleichen (Fall 1,2,4) zentral eingewanderte Muskelkerne, die neben Sarkolemmkernen vorkommen und zwar dies relativ gehäuft bei den beiden Fällen von multicore disease. (In Fall 4 nur

"ganz vereinzelt".) Außerdem wird betont, daß überall sowohl Sarkoplasmazerfallsvorgänge fehlen, wie auch weder sklerotischer oder lipomatöser Gewebeumbau noch eine Vermehrung von Muskelzellkernen oder entzündliche Vorgänge beobachtet werden konnten.

Die gleiche Analogie herrscht unter dem Elektronenmikroskop: In allen Fällen ist das Fibrillenmuster voll erhalten. Es zeigen sich weder pathologisch veränderte Organellen noch dystrophische oder sonstige abnorme Erscheinungen. Der einzige Unterschied liegt in den je verschiedenartigen charakteristischen, herdförmigen Veränderungen in den Muskelfasern, welche schließlich zur Namensgebung der jeweiligen Erkrankung geführt haben.

Dieses Ergebnis, das auch mit der Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Fälle übereinstimmt, bestätigt also durchaus die Tendenz, die kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien anderen Myopathieformen als Gruppe gegenüberzustellen. Ob die einzelnen submikroskopischen Strukturen, wenn sie, wie hier, gehäuft und ohne Nebenbefunde auftreten, jeweils pathognomonisch für eine Krankheit sui generis sind, oder ob es sich um unterschiedliche Reaktionen der Muskelfasern auf gleiche oder zumindest sehr ähnliche pathogenetische Einflüsse handelt, - (sei es myogen, sei es neurogen) -, muß weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Die feinstrukturellen Veränderungen der Muskelfasern sind, wie bereits jetzt bekannt ist, als solche nicht spezifisch.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Aus dem Biopsiematerial der Abteilung für submikroskopische Pathologie und Neuropathologie der Universität Tübingen wurden 5 Fälle ausgewählt, die elektronenmikroskopisch als kongenitale, benigne, nicht-progrediente Myopathien erkannt worden waren. Die Fälle waren klinisch als "unklare Myopathie" bezeichnet oder als progressive Muskeldystrophie oder infantile bzw. juvenile spinale Muskelatrophie aufgefaßt worden. In der vorliegenden Arbeit wurde durch eingehendes Studium von Anamnesen, klinischen Verläufen und mikroskopischen Muskelbefunden untersucht, inwieweit es möglich ist, aufgrund von klinischen und/oder morphologischen Daten die kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien von einer progressiven Muskeldystrophie oder spinalen Muskelatrophie zu unterscheiden. Außerdem wurde nach klinischen und morphologischen Gemeinsamkeiten gesucht, welche die kongenitalen, benignen Myopathien als eigenständige Gruppe von anderen Myopathien abgrenzen könnten.

Die Anamnesen waren einander sehr ähnlich. Die Patienten litten alle seit ihrer Geburt bzw. frühesten Kindheit an einer allgemeinen Muskelschwäche. Dagegen zeigte sich die klinische Symptomatik recht unterschiedlich: Einmal war eine Arthrogryposis multiplex congenita vermutet worden, zweimal progressive Muskeldystrophie und zweimal eine "unklare Myopathie". Es war auch oft nicht klar, ob eine Neuropathie oder "primäre" Myopathie vorlag. Die Krankheiten verliefen sämtlich nicht oder nur ganz leicht (Fall 1) progredient, ließen dadurch Zweifel an der ursprünglichen Diagnose aufkommen und führten schließlich zur Muskelbiopsie.

Schon lichtmikroskopisch konnte man die progressive Muskeldystrophie und die spinale infantile Muskelatrophie entweder ausschließen oder in Frage stellen. In zwei Fällen wurde eine kongenitale Faserdisproportion festgestellt. In drei Fällen brachte das Elektronenmikroskop die endgül-

tige Diagnose: "Multicore disease" (2 Fälle), "nemaline myopathy" (1 Fall).

In allen Fällen fielen zwar übereinstimmend angeborene generalisierte Muskelschwächen, sichtbare Muskelatrophien sowie das Fehlen einer Progredienz auf, und bis auf jeweils eine Ausnahme wurden mimische Schwäche, schlechtes Sprechen und gotischer Gaumen festgestellt. Die Krankheitsbilder erschienen aber im übrigen recht verschieden. Histologisch war die Übereinstimmung größer: Über die Norm hinausgehende Variabilität der Faserquerschnittsgrößen und das Fehlen deutlicher degenerativer Veränderungen oder eines Gewebsumbaus war für alle 5 Fälle kennzeichnend.

Die hier vorgestellten Fälle stützen die Ansicht, daß die kongenitalen, benignen, nicht-progredienten Myopathien eine relativ einheitliche Gruppe innerhalb der verschiedenen Myopathieformen darstellen.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

AFIFI, A.K., SMITH, J.W. and ZELLWEGER, J.W.: Congenital, non progressive myopathy. Cenral core disease and nemaline myopathy in one family.
Neurol. 15, 371 - 381 (1965).

AFIFI, A., ZELLWEGER, H., Mc CORMICK, F. and MERGNER, W.: Congenital muscular dystrophy: Light and electron microscopic observations.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 32, 273 - 280 (1969).

ARMSTRONG, R.M., KOENIGSBERGER, R., MELLINGER, J. and LOVELACE, R.E.: Central core disease with congenital hip dislocation: Study of two families.
Neurol. 21, 369 - 376 (1971).

BARTH, P.G., VAN WIJNGAARDEN, G.K. and BETHLEM, J.: X-linked myotubular myopathy with fatal neonatal asphyxia.
Neurol. 25, 531 - 536 (1975).

BERGMANN, R.A. and AFIFI, A.K.: The structure of the rabbit soleus muscle and the structural alterations resulting from tenotomy.
Johns Hopkins Med. J. 124, 119 - 131 (1969).

BETHLEM, J., MEIJER, A.E.F.H., SCHELLENS, J.P.M. and VROOM, J.J.: Centronuclear myopathy.
Europ. Neurol. 1, 325 - 333 (1968).

BONNETTE, H., ROELOFS, R. and OLSON, W.H.: Multicore disease: Report of a case with onset in middle age.
Neurol. 24, 1039 - 1044 (1974).

BRADLEY, W.G. and JENKISON, M.: Abnormalities of peripheral nerves in murine muscular dystrophy.
J. Neurol. Sci. 18, 227 - 247 (1973).

BRADLEY, W.G., PRICE, D.L. and WATANABE, C.K.: Familial centronuclear myopathy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33, 687 - 693 (1970).

BRADLEY, W.G., HUDGSON, P., LARSON, P.F., PAPAPETROPOULOS, T.A. and JENKISON, M.: Structural changes in the early stages of Duchenne muscular dystrophy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35, 451 - 455 (1972).

BRAY, G.M. and BANKER, B.Q.: An ultrastructural study of degeneration and necrosis of muscle in the dystrophic mouse.
Acta neuropath. 15, 34 - 44 (1970).

BROOKE, M.H.: Congenital fiber type dysproportion. In: B.A. KAKULAS (Ed.) Proc. of the 2nd International Congress Series, No. 295.
Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 147 - 159 (1973).

BROOKE, M.H. and ENGEL, W.K.: The histographic analysis of human muscle biopsies with regard to fiber types, Part. 3 (Myotonias, myasthenia gravis, and hypokalemic periodic paralysis).
Neurol. 19, 469 - 477 (1969).

BROOKE, M.H. and NEVILLE, H.E.: Reducing body myopathy.
Neurol. 22, 829 - 840 (1972).

CAPE, CH., JOHNSON, W.W. and PITNER, S.E.: Nemaline structures in polymyositis.
Neurol. 20, 494 - 502 (1970).

CONEN, P.E., MURPHY, G.E. and DONOHUE, W.L.: Light- and electron-microscopic studies of "myogranules" in a child with hypotonia and muscle weakness.
Canad. med. Ass. J. 89, 983 - 986 (1963).

CULLEN, M.J. and FULTHORPE, J.J.: Stages in fibre breakdown in Duchenne muscular dystrophy. An electron-microscopic study.
J. Neurol. Sci. 24, 179 - 200 (1975).

CULLEN, M.J. and WEIGHTMAN, D.: The ultrastructure of normal human muscle in relation to fibre type.
J. Neurol. Sci. 25, 43 - 56 (1975).

DAENTL, D.L., BERG, B.O., LAYZER, R.B. and EPSTEIN, CH.J.: A new familial arthrogryposis without weakness. Neurol. 24, 55 - 60 (1974).

DAHL, D.S. and KLUTZOW, F.W.: Congenital rod disease. Further evidence of innervational abnormalities as the basis for the clinicopathologic features. J. Neurol. Sci. 23, 371 - 385 (1974).

DUBOWITZ, V. and BROOKE, M.H.: Muscle biopsy, a modern approach. London, Philadelphia, Toronto: W.B.Saunders Co: 1973.

ENGEL, A.G. and GOMEZ, M.R.: Nemaline (Z disk) myopathy: observations on the origin, structure, and solubility properties of the nemaline structures. J. Neuropath. exp. Neurol. 26, 601 - 619 (1967).

ENGEL, A.G., GOMEZ, M.R. and GROOVER, R.V.: Multicore disease. A recently recognized congenital myopathy associated with multifocal degeneration of muscle fibres. Mayo Clin. Proc. 46, 666 - 681 (1971).

ENGEL, W.K.: A critique of congenital myopathies and other disorders. In: Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders. Hrsg. A.T.Milhorat, Amsterdam: Excerpta medica Found. 1967.

ENGEL, W.K.: Fiber - type nomenclature of human skeletal muscle for histochemical purpose. Neurol. 24, 344 - 348 (1974).

ENGEL, W.K.: Brief, small, abundant motor - unit action potentials. A further critique of electromyographic interpretation. Neurol. 25, 173 - 176 (1975).

ENGEL, W.K., GOLD, G.N. and KARPATI, G.: Type I fiber hypotrophy and central nuclei. Arch. Neurol. 18, 435 - 444 (1968).

ENGEL, W.K., WANKO, T. and FENICHEL, G.M.: Nemaline myopathy - a second case.
Arch. Neurol. 11, 22 - 39 (1964).

FENICHEL, G.M., DETTBARN, W.D. and NEWMAN, T.M.: An experimental myopathy secondary to excessive acetylcholine release.
Neurol. 24, 41 - 45 (1974).

FIOZIANSKA, A.: Ultra - structural changes in muscle in spinal muscular atrophy - Werdnig - Hoffmann's disease.
Acta neuropath. 27, 247 - 256 (1974).

GALLUP, B. and DUBOWITZ, V.: Regeneration and innervation of normal and dystrophic muscle cultured with normal and dystrophic spinal cord.
Neuropath. and appl. Neurobiol. 1, 205 - 229 (1975).

GODET - GUILLAIN, J. and FARDEAU, M.: Hypothyroid myopathy. Hystological and ultrastructural study of an atrophic form. In: Muscle diseases, Hrsg. J.N.Walton, N.Canal, G.Scarlato.
Amsterdam: Excerpta Medica 1970.

GONATAS, N.K., SHY, G.M. and GODFREY, E.H.:
Nemaline myopathy. The origin of nemaline structure.
New Engl. J. Med. 274, 535 - 539 (1966).

HARRIMAN, D.G.F. and GARLAND, H.: The pathology of Adie's syndrome.
Brain 91, 401 - 418 (1968).

HOPF, H.C. und LUDIN, H.P.: Differentialdiagnose "primärer" und "sekundärer" Myopathien nach dem Elektromyogramm.
DMW. 96, 1643 - 1649 (1971).

INOKUCHI, T., UMEZAKI, H. and SANTA, T.: A case of type I muscle fibre hypotrophy and internal nuclei.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 38, 475 - 482 (1975).

JERUSALEM, F., ENGEL, A.G. and GOMEZ, M.R.: Sarcotubular myopathy. A newly recognized, benign, congenital, familial muscle disease.
Neurol. 23, 897 - 906 (1973).

JERUSALEM, F., GOETZE, H. und MUMENTHALER, M.: Zur diagnostischen Spezifität von nemaline - Strukturen.
Z. Neurol. 200, 148 - 157 (1971).

KARPATI, G. and ENGEL, W.K.: "Type grouping" in skeletal muscles after experimental reinnervation.
Neurol. 18, 447 - 455 (1968).

KINOSHITA, M.,SATOYOSHI, E. and KUMAGAI, M.: Familial type I fiber atrophy.
J. Neurol. Sci. 25, 11 - 17 (1975).

KROLL, W., FAHR, K. und ROMPE, G.: Beitrag zur Pterygoarthromyodysplasia congenita (Rossi - Syndrom).
Z. Kinderheilk. 116, 263 - 268 (1974).

LENARD, H.G. und GOEBEL, H.H.: Strukturlose kongenitale Myopathien. Vortrag, 73. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde. Köln, 6.-9.9.1976.

MACDONALD, R.D. and ENGEL, A.G.: The cytoplasmatic body: another structural anomaly of the Z - Disk.
Acta neuropath. 14, 99 - 107 (1969).

MARSHALL, A. and DUCHEN, L.W.: Sensory system involvement in infantile spinal muscular atrophy.
J. Neurol. Sci. 26, 349 - 359 (1975).

MARTIN, L. and RENIERS, J.: Nemaline myopathy, Part 1 (Histochemical study).
Acta neuropath. 11, 282 - 293 (1968).

McCOMAS, A.J., SICA, R.E.P. and CURRIE, S.: An electrophysiological study of Duchenne dystrophy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 34, 461 - 468 (1971).

MENDELL, J.R. and ENGEL,W.K.: The fine structure of type II muscle fiber atrophy.
Neurol. 21, 358 - 365 (1971).

MORGAN - HUGHES, J.A., BRETT, E.M., LAKE, B.D. and TOME, F.M.S.: Central core disease or not? Observations on a family with a non - progressive myopathy. Brain 96, 527 - 536 (1973).

NAMBA, T., ABERFELD, D.C. and GROB, D.: Chronic proximal spinal muscular atrophy. J. Neurol. Sci. 11, 401 - 423 (1970).

PAYNE, C.M., STERN, L.Z., CURLESS, R.G. and HANNAPEL, L.K.: Ultrastructural fiber typing in normal and diseased human muscle. J. Neurol. Sci. 25, 99 - 108 (1975).

PEARN, J.H., CARTER, C.O. and WILSON, J.: The genetic identity of acute infantile spinal muscular atrophy. Brain 96, 463 - 470 (1973).

PONGRATZ, D., HEUSER, M., MITTELBACH, F. und STRUPPLER, A.: Die sogenannte congenitale centronucleäre Myopathie - eine primäre Neuropathie? Acta neuropath. 32, 9 - 19 (1975).

RADU, H. and IONESCU, V.: Nemaline (neuro)myopathy. Rod - like bodies and type I fibre atrophy in a case of congenital hypotonia with denervation. J. Neurol. Sci. 17, 53 - 60 (1972).

RADU, H., IONESCU, V., RADU, A., PALER, V., ROSU, A.M. and MARIAN, A.: Hypotrophic type I muscle fibres with central nuclei, and central myofibrillar lysis preferentially involving type II fibres. Europ. Neurol. 11, 108 - 127 (1974).

RESNICK, J.S. and ENGEL, W.K.: Target fibers - structural and cytochemical characteristics and their relationship to neurogenic muscle disease and fiber types. Excerpta Medica International Congress Series No. 147, pp. 255 - 265 (1967).

RESNICK, J.S., ENGEL, W.K. and NELSON, P.G.: Changes in the Z disk of skeletal muscle induced by tenotomy. Neurol. 18, 737 - 740 (1968).

REWCASTLE, N.B. and HUMPHRY, J.G.: Vacuolar myopathy: Clinical, histochemical, and microscopic study. Arch. Neurol. 12, 570 - 582 (1965).

ROY, S., DUBOWITZ, V. and WOLMAN, L.: Ultrastructure of muscle in infantile spinal muscular atrophy. J. Neurol. Sci. 12, 219 - 232 (1971).

SCHOTLAND, D.L.: An electronmikroskopic study of target fibers, target - like fibers and related abnormalities in human muscle. J. Neuropath. Exp. Neurol. 28, 214 - 228 (1969).

SHAFIQ, S.A., DUBOWITZ, V., PETERSON, H.deC. and MILHORAT, A.T.: Nemaline myopathy: Report of a fatal case, with histochemical and electron microscopic studies. Brain 90, 817 - 828 (1967).

SHAFIQ, S.A., GORYCKI, M.A., ASIEDU, M.A. and MILHORAT,A.T.: Tenotomy. Effekt on the fine structure of the soleus of the rat. Arch. Neurol. 20, 625 - 633 (1969).

SHY, G.M. and MAGEE, R.: A new congenital non - progressive myopathy. Brain 79, 610 (1956).

SHY, G.M., ENGEL, W.K., SOMERS, J.E. and WANKO, T.: Nemaline myopathy: A new congenital myopathy. Brain 68, 793 - 810 (1963).

SLIWOWSKI, H.B. and DROCHMANS, P.: Ultrastructural aspects of muscle and nerve in Werdnig - Hoffmann disease. Acta neuropath. 31, 281 - 296 (1975).

SPIRO, A.J., SHY, G.M. and GONATAS, N.K.: Myotubular myopathy. Arch. Neurol. 14, 1 - 14 (1966).

STONNINGTON, H.H. and ENGEL, A.G.: Normal and denervated muscle.
Neurol. 23, 714 - 724 (1973).

TOME, F.M.S. and FARDEAU, M.: Congenital myopathy with "reducing bodies" in muscle fibres.
Acta neuropath. 31, 207 - 217 (1975).

VASSELLA, F., MUMENTHALER, M. and ROSSI, E.: Congenital muscular dystrophy. In: Muscle diseases. Hrsg. J.N. Walton, N. Canal, G. Scarlato.
Amsterdam: Excerpta Medica 1970.

YUILL, G.M. and LYNCH, P.G.: Congenital non - progressive peripheral neuropathy with arthrogryposis multiplex.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37, 316 - 323 (1974).

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. W. Schlote für die Überlassung des Themas bedanken,- für seine jederzeit gewährte großzügige Unterstützung, seine wertvollen Anregungen und Hilfe bei den histologischen Begutachtungen. All dies hat sehr zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Professor Dr. J. Peiffer, Direktor des Instituts für Hirnforschung an der Universität Tübingen, der mir in allen 5 Fällen seine Unterlagen zur Verfügung gestellt hat.

Für die freundlich gewährte Einsichtnahme in die Krankengeschichten danke ich den Direktoren der Universitäts-Kinderklinik, Tübingen, (Fälle 2 und 5), der Neurologischen Universitätsklinik, Tübingen, (Fall 1), der Orthopädischen Universitätsklinik, Tübingen, (Fall 2), der Universitäts-Kinderklinik, Ulm, (Fall 3) und den Chefärzten des Olgahospitals, Stuttgart, (Fall 4).

LEBENSLAUF

Am 28. Januar 1937 wurde ich, Annemarie Ensslin, als Tochter des Ingenieurs Rudolf Weiß und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Steinbach, in Berlin geboren. Dort lebten wir, bis 1943 die Frauen und Kinder wegen der schweren Luftangriffe die Stadt verlassen mußten und wir nach Schlesien evakuiert wurden. In Sagan (Bez. Niederschlesien) kam ich 1944 in die erste Klasse der Grundschule. Nach dem Ausreisebefehl im Januar 1945 siedelten wir nach Stuttgart, der Heimat meiner Mutter, um. Hier besuchte ich – durch die Unregelmäßigkeiten des Kriegsendes bedingt – zunächst verschiedene Grundschulen und die Freie Waldorfschule, bis ich im Januar 1949 in die erste Klasse des Evangelischen Mörikegymnasiums, Stuttgart, aufgenommen wurde. In dieser Schule durchlief ich alle neun Klassen und bestand im Frühjahr 1957 das Abitur.

Am 1. Oktober 1957 begann ich in der Engel-Apotheke in Stuttgart eine Ausbildung als Apothekerpraktikantin und legte im September 1959 die Pharmazeutische Vorprüfung ab. – Da die Studienplatzzusage der Universität Tübingen ein Semester Wartezeit zur Bedingung machte, verbrachte ich anschließend ein halbes Jahr in der Apotheke am Ludwigkirchplatz in Berlin. Im Mai 1960 trat ich dann in Tübingen das Studium der Pharmazie an und bestand dort am 27. April 1963 die Pharmazeutische Prüfung.

Zunächst nahm ich im Juni 1963 eine Stellung als Kandidatin in der Sonnen-Apotheke, Reutlingen, an; am 29. November 1963 schloß ich die Ehe mit Herrn Hans Michael Ensslin, und im Juni 1964 wurde mir vom Innenministerium Baden-Württemberg die Bestallung als Apotheker erteilt. Da mein Mann – auch Apotheker – weiterhin an der Universität Tübingen immatrikuliert blieb, um seine Doktorarbeit zu machen, war ich bis auf weiteres der „Familienernährer", behielt also meine Anstellung in der Sonnen-Apotheke bei, jetzt als Apothekerin. Erst ab Oktober 1966 wurde es möglich, die Ganztags-Arbeit aufzugeben, und ich nahm Halbtagsstellungen und Vertretungen in verschiedenen Apotheken an.

Im Dezember 1967 zogen wir an unseren jetzigen Wohnsitz, Marbach am Neckar. Mein Mann hatte dort eine Anstellung als Apotheker, ich wurde für zwei Jahre Hausfrau und war nur noch ein bis zwei Tage pro Woche im Beruf tätig. Im April 1970 übernahmen wir die Schiller-Apotheke in Marbach als Pächter.

Als nach etwa eineinhalb Jahren unsere Apotheke reibungslos lief, bewarb ich mich um einen Studienplatz im Fach Medizin und erhielt von der Universität Tübingen eine Zusage für das Sommersemester 1972. – Am 28. September 1973 bestand ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung, am 5. September 1974 die Ärztliche Vorprüfung; im August 1975 den ersten Abschnitt und im August 1977 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Vom 1. Oktober 1977 bis 30. September 1978 leistete ich das Internatsjahr am Städtischen Krankenhaus Bad Cannstatt ab und zwar in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und Dermatologie. Am 23. Oktober 1978 legte ich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und damit das vollständige Medizinische Staatsexamen ab.